



TITLE:

Acute Stress Ulcerの成因, 病態, 治療に関する実験的研究

AUTHOR(S):

山口, 孝之

CITATION:

山口, 孝之. Acute Stress Ulcerの成因, 病態, 治療に関する実験的研究. 日本外科宝函 1977, 46(3): 278-308

ISSUE DATE:

1977-05-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208184>

RIGHT:

Acute Stress Ulcer の成因, 病態, 治療 に関する実験的研究

京都大学医学部外科学教室第2講座 (指導: 日笠頼則教授)

山 口 孝 之

〔原稿受付: 昭和52年2月28日〕

Acute Stress Ulcer : Experimental Study on its Etiology, Pathophysiology and Management

TAKAYUKI YAMAGUCHI

Second Department of Surgery, Kyoto University School of Medicine.

(Director : Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

Acute stress ulcer is one of the most taxing conditions facing the surgeon. Its onset is abrupt, and massive hemorrhage is the main symptom; outbreak is frequently multiple and a poor general condition often contraindicates operation, whether gastrectomy (including total resection) or vagotomy, show a mortality rate of over 30%.

In this study, stress ulcers were induced in one group of rats by immersing the animals in water under restraint, for comparison, duodenal ulcers were induced in another group by continuous infusion of gastrin at low dosage, and a third group of healthy rats was taken as control. The etiology and pathophysiology of stress ulcer were investigated, and consideration was given to treatment.

When male rats weighting 200-300g were restrained with all limbs in cold water for 24 hours, multiple gastric ulcers with UL I degree of bleeding developed in about 90% of animals. This frequency fell to less than 10% when vagotomy was performed before applying stressor conditions. Drip infusion of a low dose of gastrin occasioned a prominent rise in acidity of gastric fluid and ulceration in the duodenum.

The condition of exocrine cells (chief cells and parietal cells) and endocrine cells (gastrin cells, G-cells and enterochromaffin cells, EC-cells) was examined electronmicroscopically in sections of rat stomach. In rats which had received vagotomy exocrine cells

Key Words : Acute stress ulcer, Function of exocrine cells and endocrine cells, Vagus nerve, Medical vagotomy, Gastric inhibitory polypeptide.

Present address : Second Department of Surgery, Kyoto University School of Medicine, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

showed signs suggestive of hypofunction while endocrine cells were virtually unaltered compared with controls. In rats with multiple stress ulcers the function of both exocrine and endocrine cells was markedly enhanced. On the other hand, in rats which received vagotomy before subjection to stressor conditions, exocrine cells showed hypofunction while endocrine cells showed hyperfunction. In the stomach of rats which had received large dose of gastrin the function of exocrine cells, particularly parietal cells, was markedly enhanced while the function of endocrine cells, particularly G-cells, was decreased.

The above results provided corroborative evidence for the close involvement of the vagus nerve in the pathogenesis of stress ulcers and for the importance of stomach acidity as a local attack factor, and suggested that medical vagotomy or inhibition of stomach acid secretion might be effective in prophylaxis and treatment of stress ulcers. Medical vagotomy with atropine-hexamethonium bromide or administration of gastric inhibitory polypeptide (GIP), synthesized by Dr. YAJIMA of Kyoto University, resulted in 100% and 60% inhibition of ulcers, respectively, when performed on rats under stressor conditions. Both are thought to be clinically applicable for prophylaxis and treatment of stress ulcers.

目 次

緒 言

I. 実験材料並びに実験方法

II. 実験成績

III. 電子顕微鏡学的観察

考 察

参考文献

緒 言

Acute stress ulcer は外科医が最も頭を悩ますものの一つであり, その発生は突然で, しかも大量出血をその主徴とする. 潰瘍は多発することが多く, 手術を行えない程, 一般状態の悪いことが多く¹⁾, また, たとえ胃切除術(全摘を含む)を行い得ても, 迷走神経切断術(以下, 迷切と呼ぶ)を行い得ても死亡率は30%を超えるという²⁾.

ストレス潰瘍の原因としては, 今日までのところ, 脳外傷, 脳腫瘍, 手術, 熱傷などいろいろの要因があげられているが, そこに共通したものとして生体にとって不利な条件, 即ち, ストレスの介在が大いに考えられる^{3), 4)}.

しかし, ストレスがどのような経路を経て胃や十二指腸の粘膜に病変を起させるかということになると不明な点が数多く残されている⁵⁾ 従来は自律神経系, 特に迷走神経の刺激や, 内分泌系, 特に副腎皮質を介する胃酸・ペプシンの分泌亢進など^{6), 7)}, 胃粘膜に対す

る攻撃的因子がストレス下では猛威を振うためと考えられて来たが(図1), しかし, 現在ではそのような単純なものではないのではないかと考えられるに至っている⁸⁾ 即ち, 視床下部迷走神経の関与, 内臓神経の関与, 下垂体・副腎皮質系の関与, 胃粘膜分泌の関与, 粘膜組織の変化, 感染・敗血症の関与, 胃壁血流の変化, 胃粘膜の代謝面の関与等が考えられる. 他

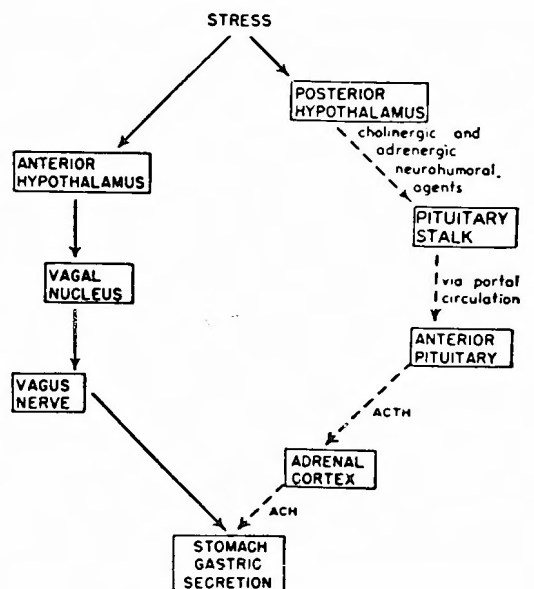


図1 ストレスの胃液分泌作用模式図(Shay, H.⁶⁾)

に、更に、消化管ホルモンの分泌をめぐりフィードバック機構なるものが成立し、それによって消化管機能が合目的にコントロールされていることも明らかにされており、従って、ガストリンをめぐるフィードバック機構の破綻もまた考える必要があるように思われる⁹⁾。

ところで、ラットにストレスを加えると比較的短時日のうちに高率に胃体部の出血、潰瘍(ストレス潰瘍)を惹起せしめ得、しかもそれは迷切によりよく防止出来ることが知られて来た^{10),11)}、また、gastrin を少量づつ持続的に投与すると、比較的短時日のうちにこの際にもまた十二指腸に出血、潰瘍(ガストリン潰瘍)を惹起せしめ得ることが知られて来た。しかし、これらの潰瘍発生機序には未だ不明の点が多い^{12),13),14)}。そこで、ラットを用い一方では拘束浸水ストレス潰瘍を作製すると共に、対照群としては健常ラット群、更には gastrin 注射による十二指腸潰瘍発生(ガストリン潰瘍)群をも作製して、それらを相互に比較、検討して、ストレス潰瘍発生機序の解明を試みた⁶⁾。これらラットにおける拘束浸水ストレス潰瘍は、抗コリン剤、節遮断剤による植物迷切でよく防止されるところから、ストレス潰瘍発生に及ぼす迷走神経の役割が極めて大きいことが推定され、この点についても詳細に検討を加えることとした。また、治療の面から、この植物迷切に加えて、消化管ホルモンの一つである京大・矢島の合成になる胃液分泌抑制ホルモン、gastric inhibitory polypeptide (GIP) が果してストレス潰瘍の発生に防止的に作用するかについても検討を加えた¹⁵⁾。

病態については、胃の光顕レベルでの観察と同時に、胃の内分泌細胞、外分泌細胞を電顕レベルでも観察し、その形態学的変化から分泌機能を推定した。正常胃の分泌細胞についての電顕的研究についての報告はみるか^{16),17),18),19),20),21)}、形態学的変化からその分泌機能を推定し、潰瘍発生機序解明にまで及んでいるような報告は未だない。勿論、かかる実験では人工的因子の加わることは大いに考慮されなければならないが、臓器の最小単位の細胞を電顕で観察し、更にその機能を推定することも、一定条件下で数多くの細胞を観察すればそれ相応の成果が得られるものと考えられるところから、胃壁に存在する外分泌細胞¹⁶⁾としてはペプシン分泌細胞である主細胞と塩酸分泌細胞である壁細胞とを、更に内分泌細胞^{17),18),20),21)}としてはガストリン分泌細胞である gastrin cell (G細胞)とセロ

トニン分泌細胞である enterochromaffin cell (EC細胞)とを各種状態下において電顕学的に観察した。

I. 実験材料並びに実験方法

1. 試 獣

試獣としてはウイスター系雄成熟ラット(体重200g前後)が、対照群、実験群のいずれにおいても常に24時間絶食後(水分は投与)実験に供された。

2. 迷切の施行¹⁰⁾

nembutal 麻酔下で開腹し、食道部で truncal vagotomy を行い、3週間後に断頭、開腹し胃を切除した。なお、vagotomy に際しては食餌の停滞を防ぐために常に幽門形成術を附加した。

3. ストレス潰瘍の形成^{10),11)}

35匹のラットを用いて、四肢を nembutal 麻酔下に固定し、20°C前後の水中に24時間放置してストレスを加え(図2)、断頭、開腹し、そのストレス潰瘍形成胃を切除し実験に供した。なお、ストレス負荷後3日目、1週間目の胃についても同様検索を行った。

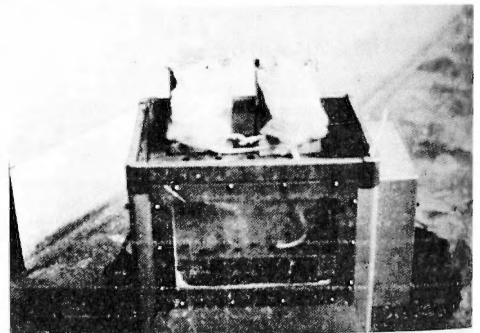


図2 ストレス潰瘍実験図

4. 迷切後のストレス^{10),11)}

truncal vagotomy 及び幽門形成術を行ったラットに対して、1, 2, 3, 4週及び3ヶ月目にそれぞれ同様のストレスを加え(計31匹)、胃を切除し実験に供した。

5. 副腎摘出術の施行^{22),21)}

体液性物質、即ち、下垂体・副腎系の関与をみるため、nembutal 麻酔下で背部より両側副腎を摘出し、3日目から4週間迄観察した。

6. 副腎摘出後のストレス^{22),23)}

両側副腎摘出後2週間目の15匹のラットに同様の24時間拘束浸水ストレスを加えて胃を切除し、検索を加えた。

7. ガストリン潰瘍の形成^{12),13),14),24)}

infusion-pump によりラットの尾部皮下から tetragastrin を持続注入して潰瘍形成を試みた。その際, tetragastrin は総量にして 300 μ g を24時間を要して持続投与するようにした(図3)。また, 10~30 μ g/匹の tetragastrin を一時に腹腔内に注射した試験獣についても, それぞれ, 30分後及び60分後に屠殺検索した。

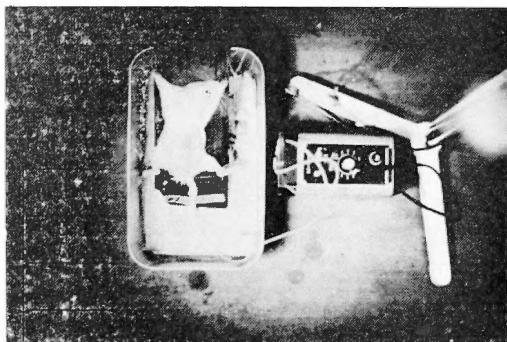


図3 Infusion-pump によるガストリン潰瘍形成

8. 抗コリン剤の影響^{11),25),26)}

24時間拘束浸水ストレスラットに対して atropine をそれぞれ 0.01mg/kg, 1mg/kg, 5mg/kg の割合に, ストレス開始1時間前, ストレス1時間後, 2時間後の3回にわたり投与し, その胃を切除し検索した。

9. 節遮断剤の影響^{22),25),26)}

24時間拘束浸水ストレスラットに対して hexamethonium bromide (C_6) をそれぞれ 5mg/kg, 20mg/kg の割合に, ストレス開始1時間前, ストレス1時間後, 2時間後の3回にわたり投与し, その胃を切除し検索した。

10. 薬物迷切の影響^{11),25),26),27),28)}

24時間拘束浸水ストレスラットに対して, 抗コリン剤の atropine と節遮断剤の hexamethonium bromide (C_6) とを併せ投与するところの薬物迷切 (atropine 5mg/kg, C_6 20mg/kg) を, ストレス開始1時間前, ストレス1時間後, 2時間後の3回にわたって行いその胃を切除し検索した。

11. GIP (gastric inhibitory polypeptide) の影響^{15),29),30)}

infusion-pump によりラットの背部皮下から京大・矢島の合成になる胃液分泌抑制ホルモン, GIP を持続注入 (10 μ g/24時間) しながら, 同様の24時間拘束浸水ストレスを加えて胃を切除し検索した(図4)。

12. hematoxylin-eosin (H-E) 染色³¹⁾

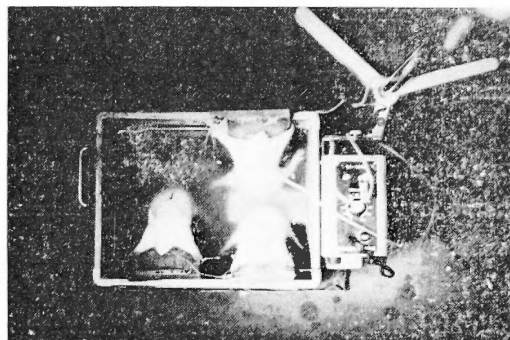


図4 GIP 持続注入によるストレス潰瘍の抑制

組織の一部を10% formalin 液で固定し, それを型の如く paraffin 包埋したものについて行った。

13. 電子顕微鏡学的観察³²⁾

標本は胃体部, 胃幽门部よりそれぞれ採取し, 4% glutaraldehyde で2時間固定, cacodylate buffer で24時間以上洗滌, 1% osmic acid で1時間再固定, 上昇 ethanol, propylene oxide で脱水, Epon 812 に包埋し, 厚切片は toluidine blue で染色, 超薄切片についてはウラン・鉛重染色を行い, 日立 HS7D型電顕で胃の外分泌細胞(主細胞・壁細胞)及び内分泌細胞(ガストリン分泌 gastrin cell, G細胞; セロトニン分泌 enterochromaffin cell, EC細胞)についての観察を行った。

Ⅱ. 実験成績

対照の健常ラットでは胃体部の pH 値は 4.0~5.0 であった(図5)。

1. 迷切後

迷切及び幽門形成術後には胃体部の pH 値は 5.0~6.0 を示し, また肉眼的観察, H-E 染色標本のいずれにおいても胃粘膜は全く正常であった。

2. ストレス負荷後

結論的にいうと, 胃体部での pH 値は 2.0~3.0 を示し, 肉眼的に胃体部に限局した典型的な潰瘍形成がみれ(図6), その当該部では H-E 染色で明らかな粘膜欠損がみられた(図7)。ヒトの胃潰瘍分類の UL 1 に相当する所見であった⁵⁾。実験を行った35匹についての詳細は(図8), ストレス直後には全例(21匹, 100%)に出血が, 18例(86%)に潰瘍がみられた。しかし, ストレス負荷後3日目及び1週間目のものではそれぞれ7例共, 既に潰瘍は治癒していた(図9)。要するに, ラットでは拘束浸水ストレスに曝される

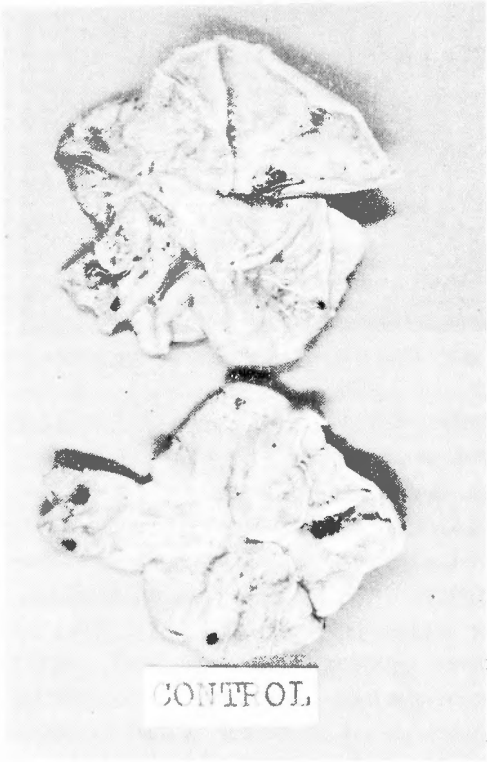


図5 対照の肉眼標本

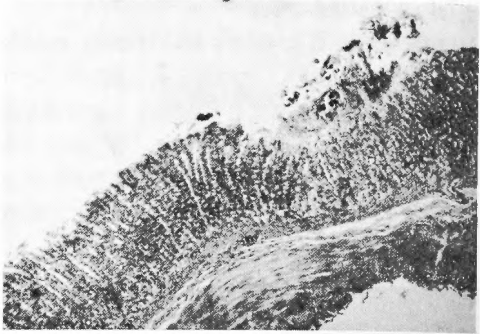


図7 ストレス潰瘍，H・E 染色（×200）

ストレス潰瘍(%)

	対象数	胃潰瘍（Ul 分類）
ストレス直後	21	18 Ul I（86%） 3 出血（14%）
ストレス3日後	7	0
ストレス1週後	7	0
	35	

ストレス：24時間冷水・拘束

図8 ストレス潰瘍形成



図6 典型的なストレス潰瘍

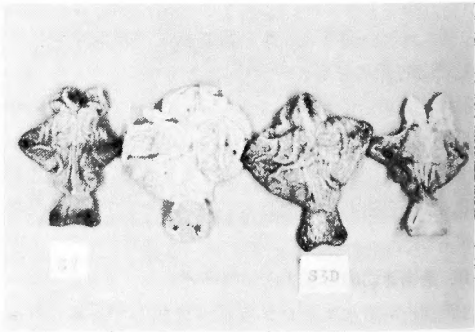


図9 ストレス終了後，3日目，7日目の肉眼標本

と，厳密にいうとその90%前後のものにおいて，胃体部の潰瘍形成をみるものといえる。

3. 迷切後のストレス負荷時

結論的にいうと，迷切及び幽門形成術後にストレスを加えた場合には，胃体部での pH 値は 4.0～5.0 で，通常肉眼的にも（図10），H・E 染色（図11）によっても潰瘍形成はみられない。実験を行った31匹についての詳細をみると，迷切1週後にストレスを負荷したものではありません。7例共潰瘍形成は全くみられず，2週後にストレス負荷を行った7例中に1例（14%，胃体部の粘膜

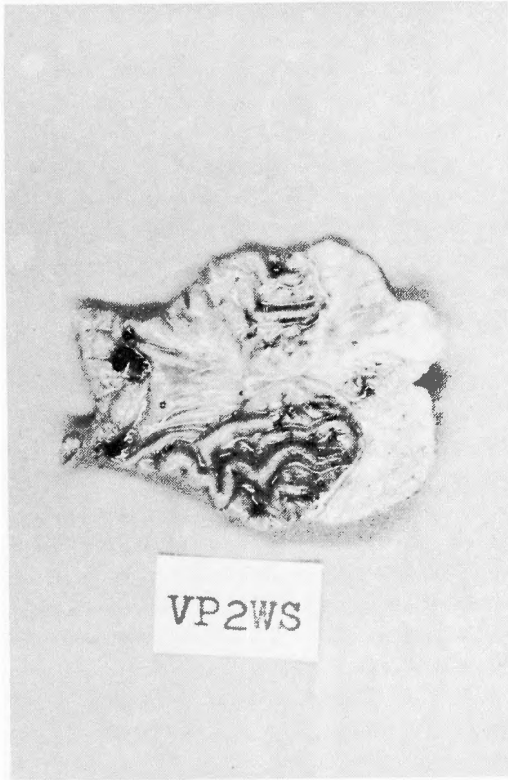


図10 迷切後のストレス負荷時, 肉眼標本

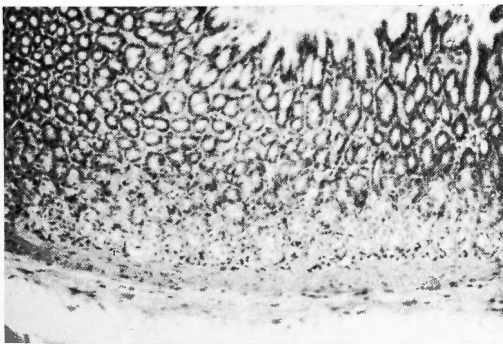


図11 迷切後のストレス負荷時, H・E 染色 (×200)

欠損), 3週後にストレス負荷を行った6例中に1例(17%, 胃体部の粘膜欠損), 4週後にストレス負荷を行った7例中に1例(14%, 胃体部の粘膜欠損), それぞれ潰瘍形成がみられた。なお, 3ヶ月後にストレス負荷を行った4例ではいずれも潰瘍形成を認めなかった。結局, 迷切後にストレスを加えた際には厳密にみても潰瘍の形成は10%以下に抑えられたことになる(図12)。

4. 副腎摘出後

迷切・幽門形成後のストレス潰瘍(%)

	対象数	胃潰瘍 (U1 分類)
迷切・幽門形成 1 週後	7	0
迷切・幽門形成 2 週後	7	1 U1 I (14%)
迷切・幽門形成 3 週後	6	1 U1 I (17%)
迷切・幽門形成 4 週後	7	1 U1 I (14%)
迷切・幽門形成 3 ヶ月後	4	0
	31	3 U1 I (9.6%)

ストレス: 24時間冷水・拘束

図12 迷切によるストレス潰瘍の防止

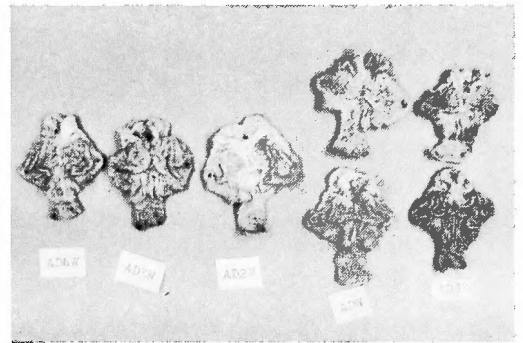


図13 両側副腎摘出後, 肉眼標本

両側副腎摘出3日後から4週間後迄観察したが, 全て肉眼的にも, H・E 染色によっても胃粘膜は常に正常状態を示した(図13)。

5. 副腎摘出後にストレス負荷を行った場合

両側副腎摘出2週間目の15匹のラットに対して24時間拘束浸水ストレスを負荷したが, 死亡した1匹を除き残りの14匹には全てストレス潰瘍の形成がみられた。但し前述の典型的なストレス潰瘍よりその程度が軽微であった(図14)。

6. gastrin 少量持続投与時

infusion-pump による tetragastrin の少量持続投与(総量 300 μ g, 24時間持続)では, 十二指腸に局限してガストリン潰瘍の形成(図15)がみられ, 出血と一部粘膜の脱落が認められた(図16)。なお, 胃体部の pH 値は 1.8 前後であった。

7. gastrin 大量一時投与時

tetragastrin を 10~30 μ g/匹の割合で大量に一時的に腹腔内投与を行ったところ, 胃・十二指腸に出血・潰瘍形成はみられず(図17), 胃体部の pH 値は 1.8 前



図14 両側副腎摘出後のストレス負荷時, 肉眼標本



図15 ガストリン潰瘍(十二指腸潰瘍), 肉眼標本

後(30分後1.8前後, 60分後2.0前後)を示した。

8. 抗コリン剤投与時にストレス負荷を行った場合
atropine を 0.01mg/kg, 1mg/kg の割合に投与した上, ストレス負荷を行った際には pH 値は 4.4~5.4 を示し, 胃体部にストレス潰瘍の形成が認められた。一方, atropine 5mg/kg 投与時には潰瘍形成は殆んど認められず, 胃体部の pH 値は 4.4 前後であった(図18)。

9. 節遮断剤投与時にストレス負荷を行った場合

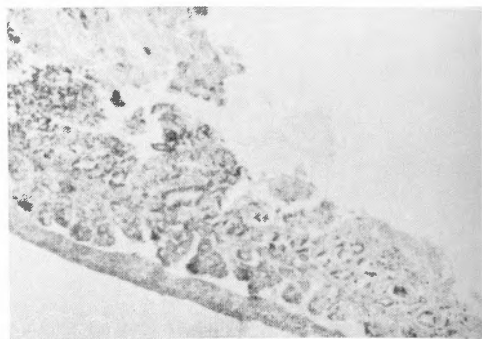


図16 ガストリン潰瘍(十二指腸潰瘍), H・E 染色(×200)

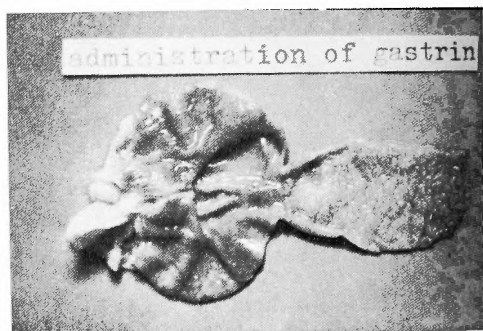


図17 ガストリン大量一時投与時, 肉眼標本

hexamethonium bromide 5mg/kg の投与時にはストレス負荷によって潰瘍形成が認められ, 胃体部の pH 値は 4.0~5.4 を示した。一方, 20mg/kg 投与時にはストレス負荷にも拘らず潰瘍形成は殆んど認められず, 胃体部の pH 値は 4.2 前後であった(図19)。

10. 薬物迷切後のストレス

atropine を 5mg/kg, hexamethonium bromide を 20mg/kg の割合で併せ投与した際には, たゞえストレス負荷が行われてもストレス潰瘍の形成は20例中全く認められずその形成は完全に防止され(図20), H・E 染色でもそれが確認された(図21)。なお, 胃体部の pH 値は 4.0 前後であった。

11. GIP 投与時

infusion-pump によりラットの背部皮下から GIP (総量 10μg, 24時間) を持続注入しながら, 24時間拘束浸水ストレスを加えると, 10例中6例までにおいて即ち約60%において潰瘍の形成が抑制された(図22)。これは H・E 染色でも確認された(図23)。なお, 胃体部の pH 値は 2.0~4.4 であった。



図18 アトロピン (5mg/kg) 投与時のストレス負荷時, 肉眼標本



図20 薬物迷切後のストレス負荷時, 肉眼標本



図19 ヘキサメソニウム (20mg/kg) 投与時のストレス負荷時, 肉眼標本

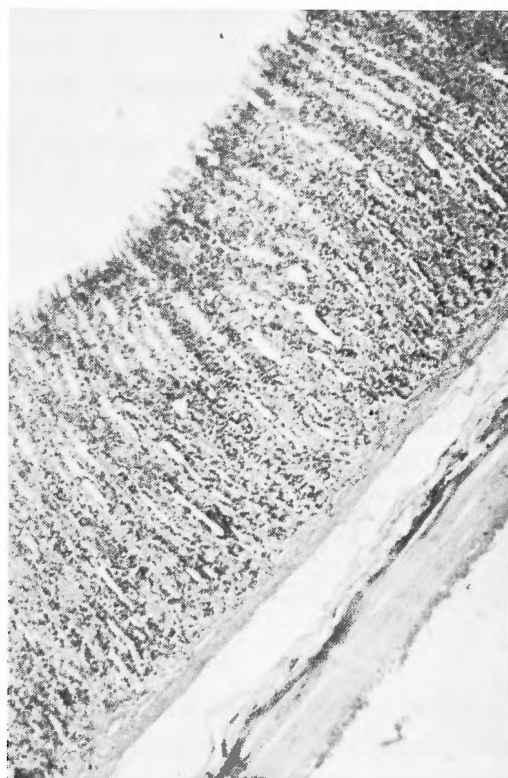


図21 薬物迷切後のストレス負荷時, H・E 染色 ($\times 200$)

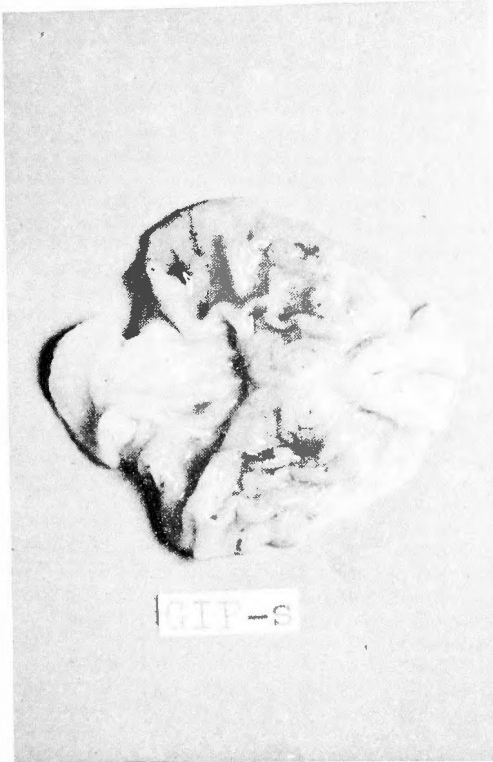


図22 GIP 投与時のストレス, 肉眼標本

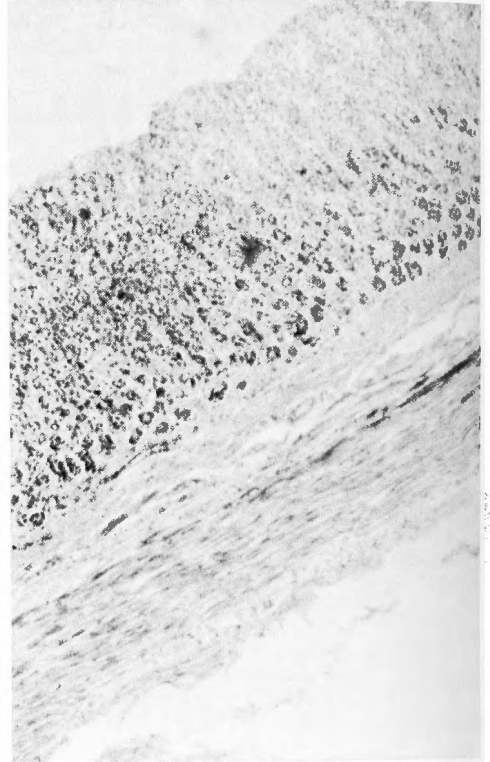


図23 GIP 投与時のストレス, H・E 染色 (×200)

Ⅲ. 電子顕微鏡学的観察

電顕学的観察に先立ち、厚切片を toluidine blue で染色し、分泌細胞（外分泌・内分泌）の存在部位を検出した（図24）。

1. 対照（正常時）

1) 外分泌細胞^{(16), (33), (31), (35), (36), (37)}

(1) 主細胞（図25）

主細胞は胃体部の中央部から深部にかけて多く存在し、ペプシンを分泌する。電子顕微鏡下では、ほぼ円形の核が細胞基底部にあり、核上部から自由表面下に電子密度の低い、大小種々の時に相互に癒合した分泌顆粒（チモーゲン顆粒）がみられ、基底部に粗面小胞体（rough endoplasmic reticulum）の発達をみる。また、この小胞体の間に少数のミトコンドリアも散在してみられる。ゴルジ装置も核上部に位置してみられる。

(2) 壁細胞（図26）

壁細胞は胃体部の全体にわたって散在するが、特に腺頸部に比較的多く存在し、塩酸を分泌する、塩酸は

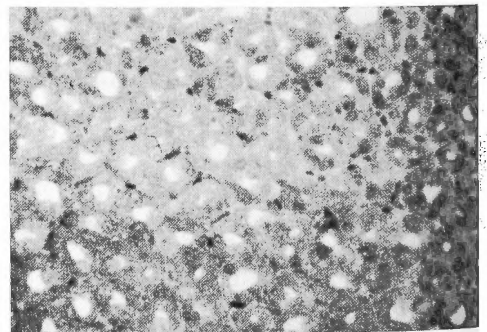


図24 分泌細胞のトルイジンブルー染色 (×400)

顆粒状を呈さないため、電顕上、塩酸の存在を形で肥えることは不可能である。核はほぼ中央にあり、細胞内には多数の球形または楕円形のミトコンドリアと管状小胞体の細胞内分泌細管（intracellular secretory canaliculi）、細胞内滑面小管系（intracellular tubular system）がみられる。細胞内分泌細管は細胞内に深く入り込む細い管で、その表面には microvilli（微絨毛）が発達している。なお、粗面小胞体、ゴルジ装置の発達は悪い⁽¹⁹⁾。

2) 内分泌細胞^{17),18),20),21),34),64)}

(1) G細胞 (図27, 28)

G細胞は胃前庭部に存在するガストリンを分泌する細胞で、開放性である。胞体はまるく、先端は閉鎖堤の部分で狭くなり、microvilli は比較的長く、放射状に分岐している。分泌顆粒は比較的小さく、250~300 m μ 程度の電子密度の低いまわり境界膜によって囲まれ、内容の抜けたようなものや、淡い雲状の芯をもつもの等がみられる。ゴルジ装置の発達もみられる³⁸⁾

(2) EC細胞 (図29, 30)

EC細胞は胃から直腸迄多く分布するが、胃では胃前庭部に多くみられる。主にアミンであるセロトンを分泌する。電子顕微鏡下では、細胞内特に核の下にみられる大小不同の不定形の電子密度の高い150~200 m μ 程度の分泌顆粒の存在することが特徴的で、粗面小胞体、ミトコンドリア、ゴルジ装置もみられる。開放性の場合には腺腔に microvilli を出す³⁹⁾。

2. 迷切後^{34),66)}1) 外分泌細胞^{16),33),35)}

(1) 主細胞 (図31)

分泌顆粒の電子密度は低下し、やや増加、粗面小胞体は減少し、疎開、破壊され、迷切により当該細胞の分泌能は低下を示すに至るものと思われる。

(2) 壁細胞 (図32)

細胞内のミトコンドリアは減少し、細胞内分泌細管も減少し、狭くなりその表面の microvilli も減少している。更に、vacuole-containing body も少ない。一方、細胞内滑面小管系は増加、拡大しており、迷切により当該細胞の分泌能は低下するようになるものと思われる。

2) 内分泌細胞^{17),18)}

(1) G細胞 (図33)

分泌顆粒、ゴルジ装置、その他の細胞内小器官の示す態度は正常とほぼ同様で、迷切による当該細胞の変化は殆んどみあたらない。

(2) EC細胞 (図34)

分泌顆粒、ゴルジ装置、粗面小胞体、その他の細胞内小器官はいずれも正常と変わらず、迷切による当該細胞の変化は殆んどみられない。

3. ストレス後⁴⁰⁾1) 外分泌細胞^{16),33),35)}

(1) 主細胞 (図35)

粗面小胞体が著明に増加し、その内腔が拡張し、一部は小胞化すると共に、断裂し、また、チモーゲン顆

粒も減少、ゴルジ装置の発達がみられる。即ち、ストレスに当該細胞はよく反応し、分泌亢進の状態を示すようになるものと思われる。

(2) 壁細胞 (図36)

細胞内に多数のミトコンドリアと細胞内分泌細管の増加、拡大がみられ、その表面に多数の microvilli がみられる。一方、細胞内滑面小管系は減少し、狭くなり細胞内分泌細管近くにみられる。また、vacuole-containing body もみられる。ストレスに当該細胞はよく反応し、分泌亢進の状態を示すようになるものと思われる。

2) 内分泌細胞^{17),18)}

(1) G細胞 (図37)

ゴルジ装置の拡大は著明でその数も増え、また、分泌顆粒の減少及び一部で芯が明るくなっている。ストレスに当該細胞はよく反応し、その分泌機能が活発に営まれていることがうかがえる。

(2) EC細胞 (図38)

分泌顆粒の減少、ゴルジ装置の開大、粗面小胞体の発達がみられ、ストレスに当該細胞はよく反応し、その分泌機能が活発に営まれていることがうかがえる。

4. 迷切後のストレス負荷時⁴⁰⁾1) 外分泌細胞^{16),33),35)}

(1) 主細胞 (図39)

粗面小胞体が減少、その内腔は萎縮、扁平状に疎に非等間隔に層状をなしている。また、その中に分泌が妨げられた時に現われる intracisternal granules (小胞内顆粒) がみられる。当該細胞の分泌機能が低下した際にみられる所見に相当する。

(2) 壁細胞 (図40)

細胞内には細胞内滑面小管系が増し、拡大し、細胞内分泌細管は減少し、狭くなり、また、その表面の microvilli も減少している。vacuole-containing body も少い。当該細胞の分泌機能が低下した際にみられる所見に該当した所見である。

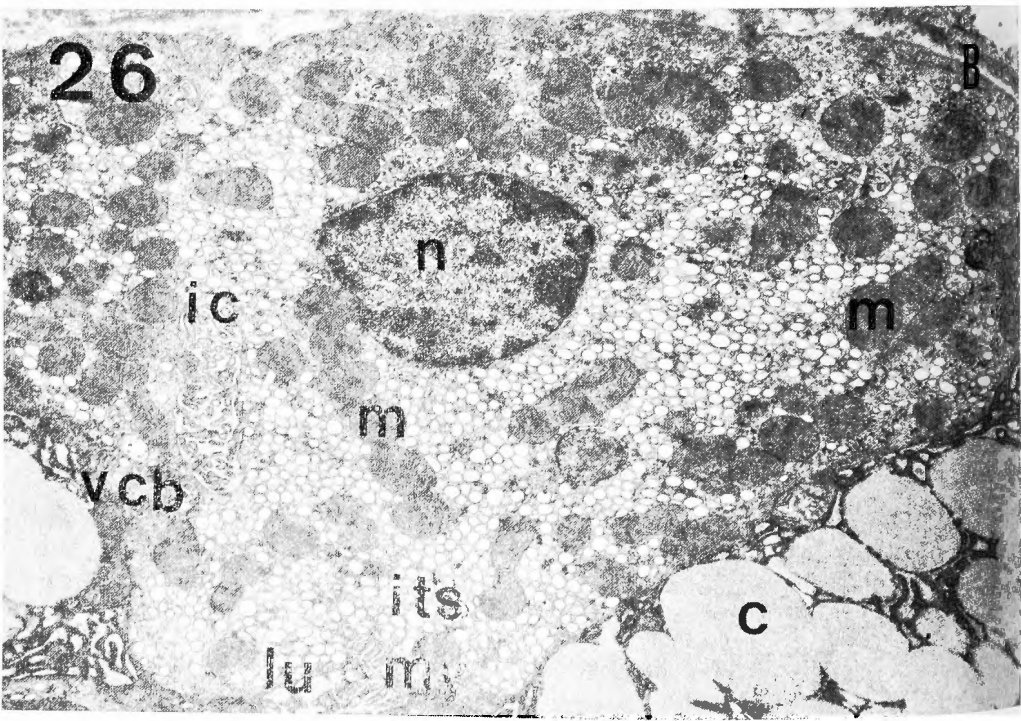
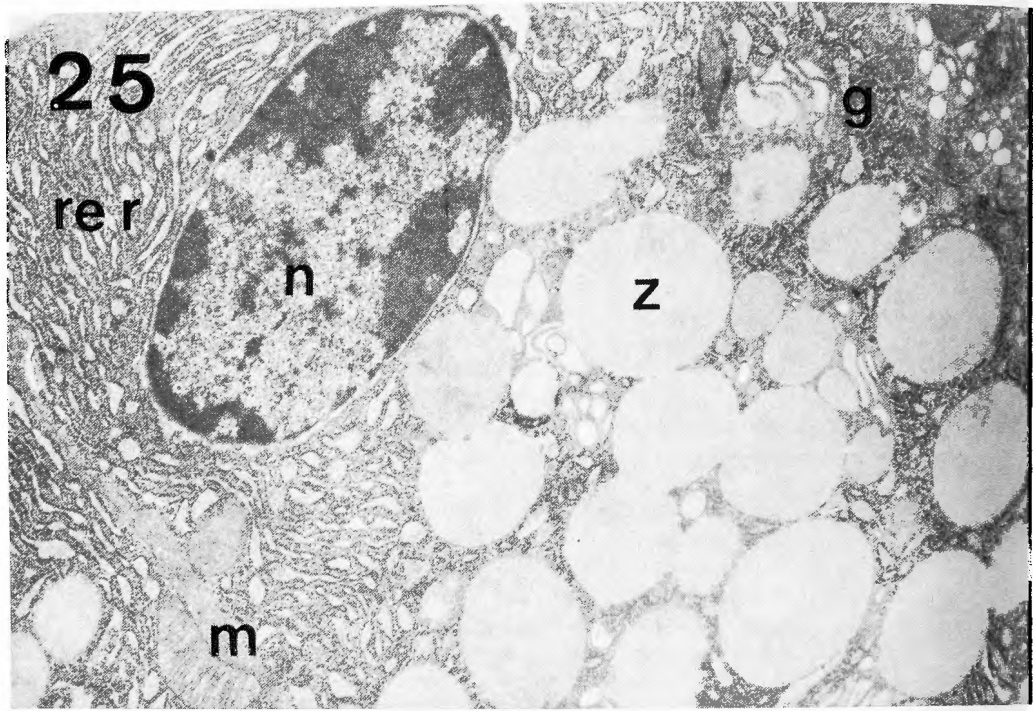
2) 内分泌細胞^{17),18)}

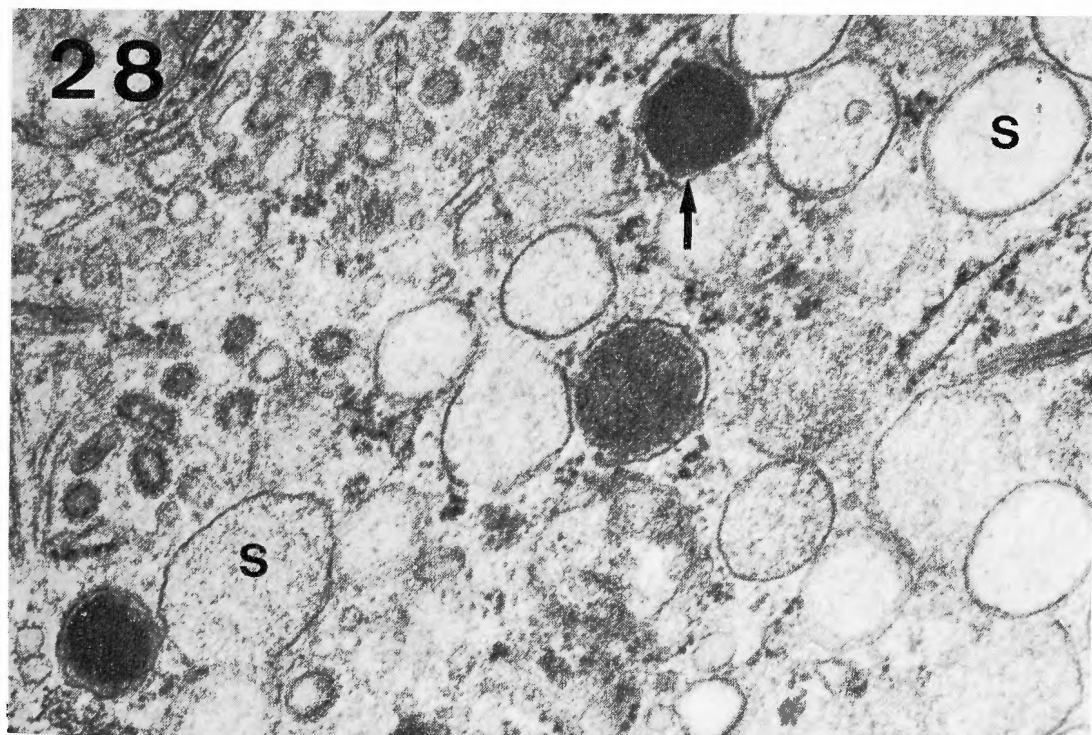
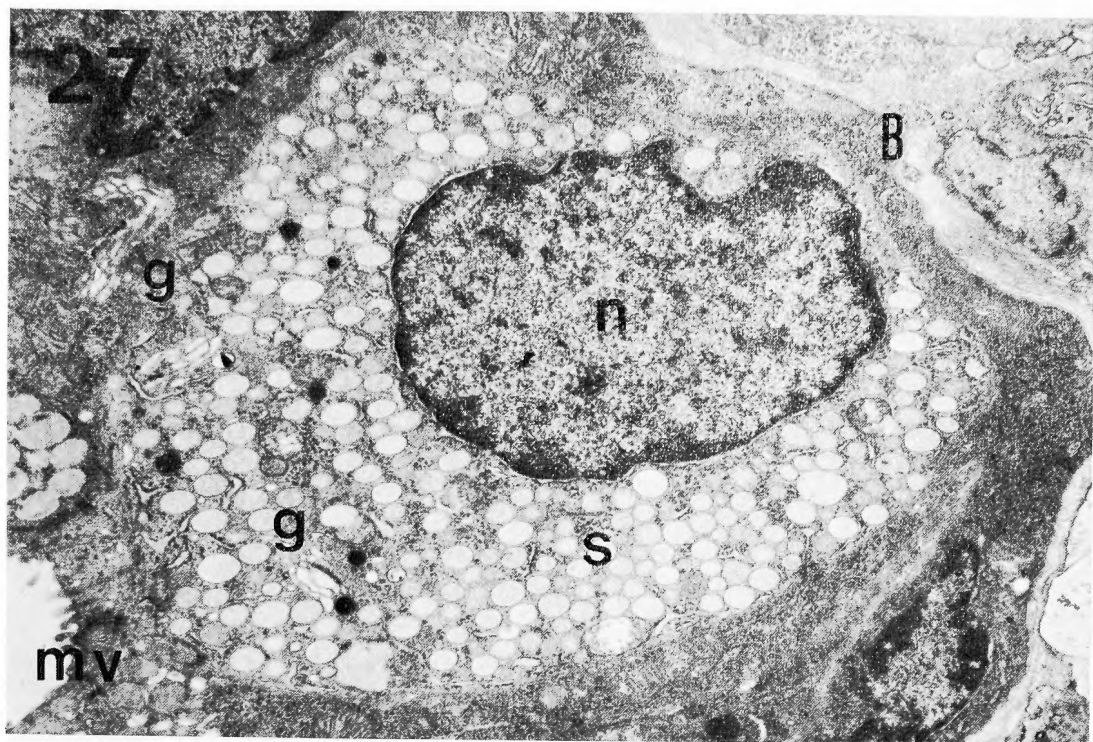
(1) G細胞 (図41, 42)

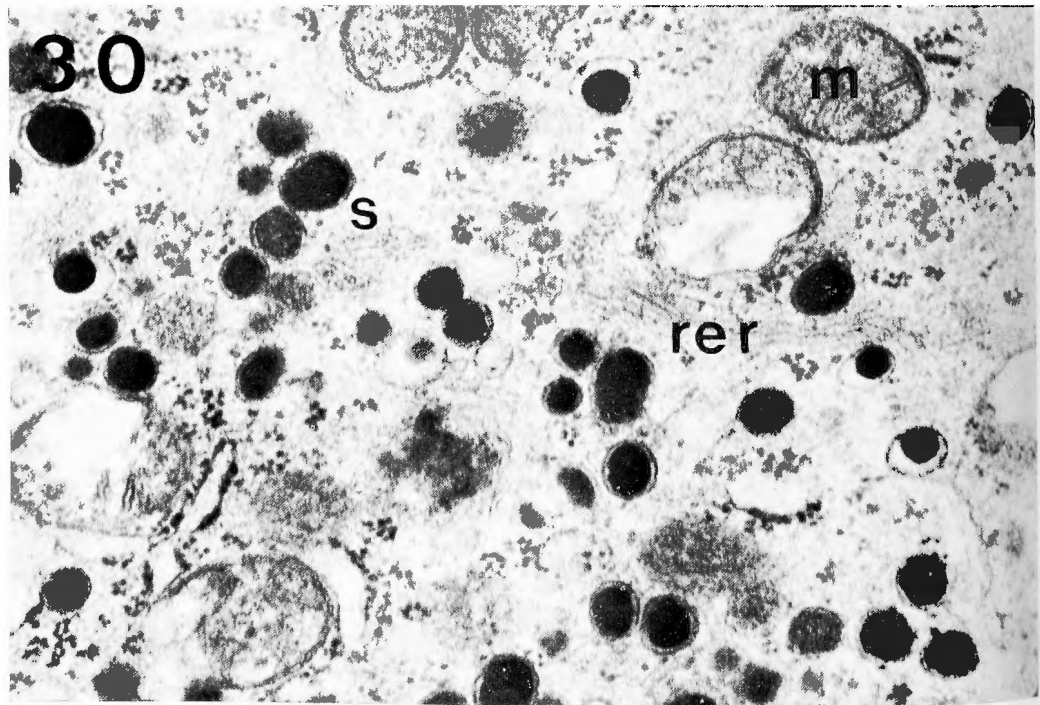
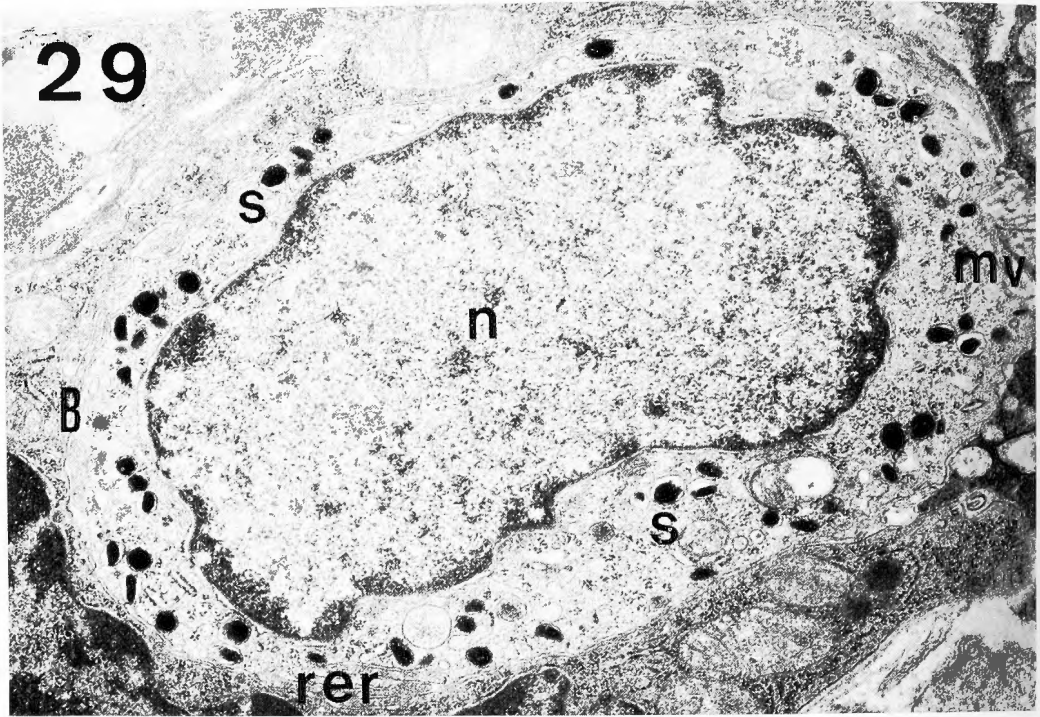
G細胞のゴルジ装置は著明に開大し、分泌顆粒は減少し、芯が明るくなっている。また、基底膜からの Ω 状開口分泌像もみられる⁴¹⁾(図42)。当該細胞は分泌亢進の状態下にあるものと思われる。

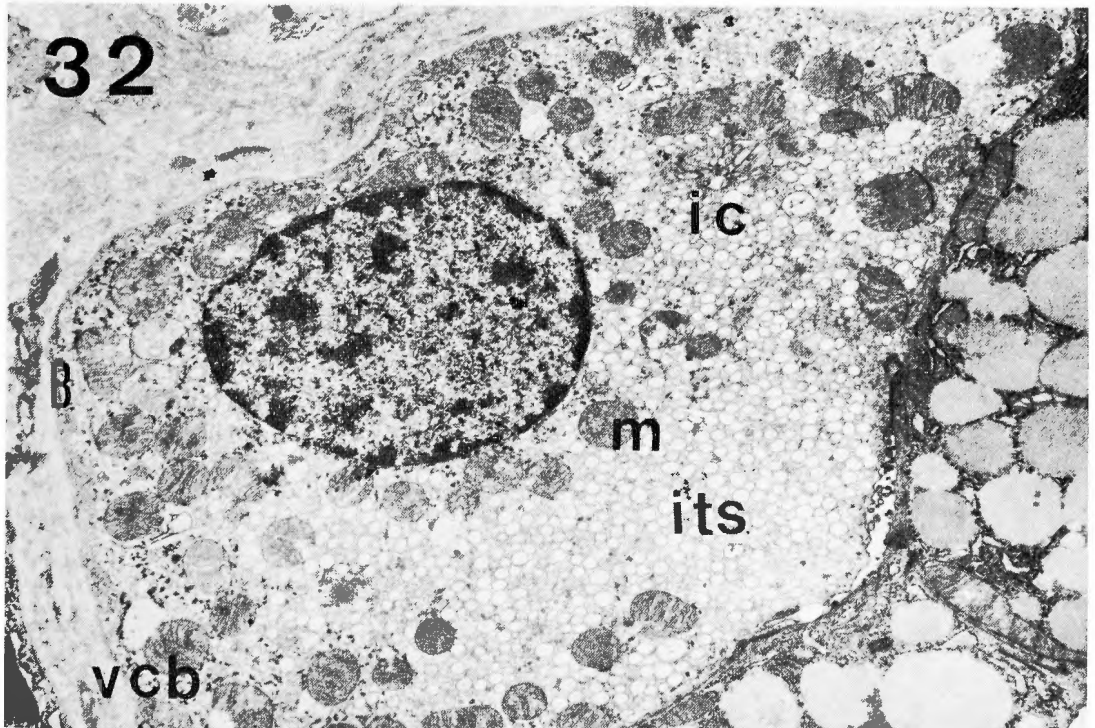
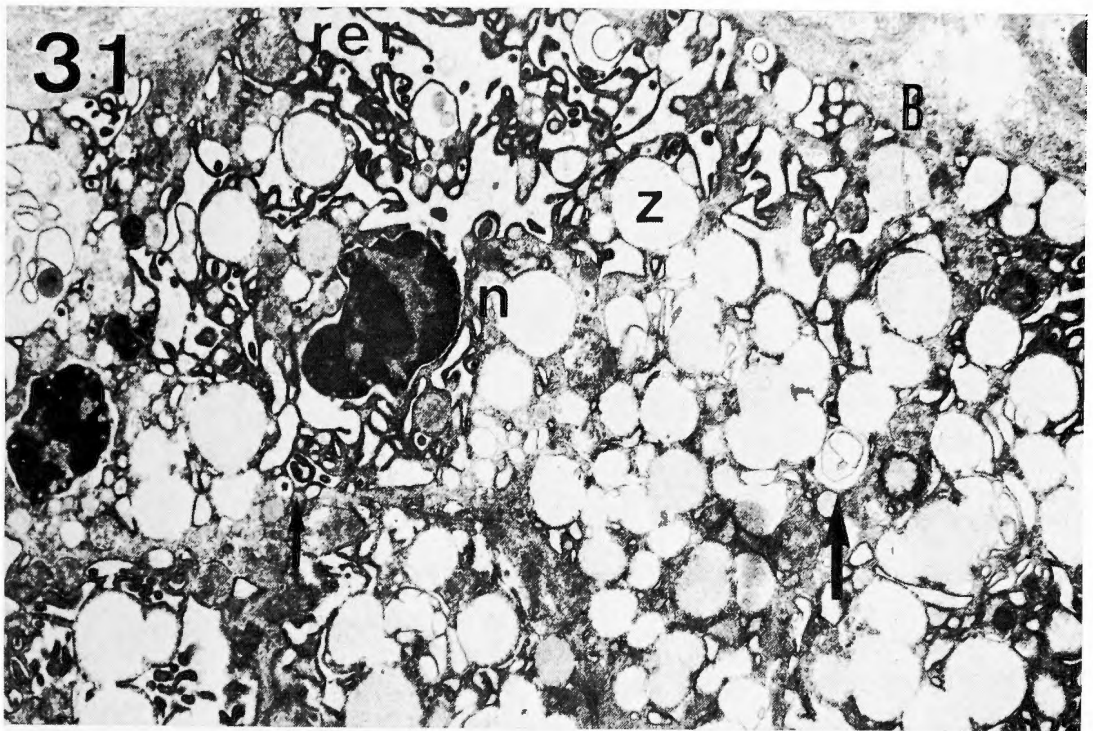
(2) EC細胞 (図43)

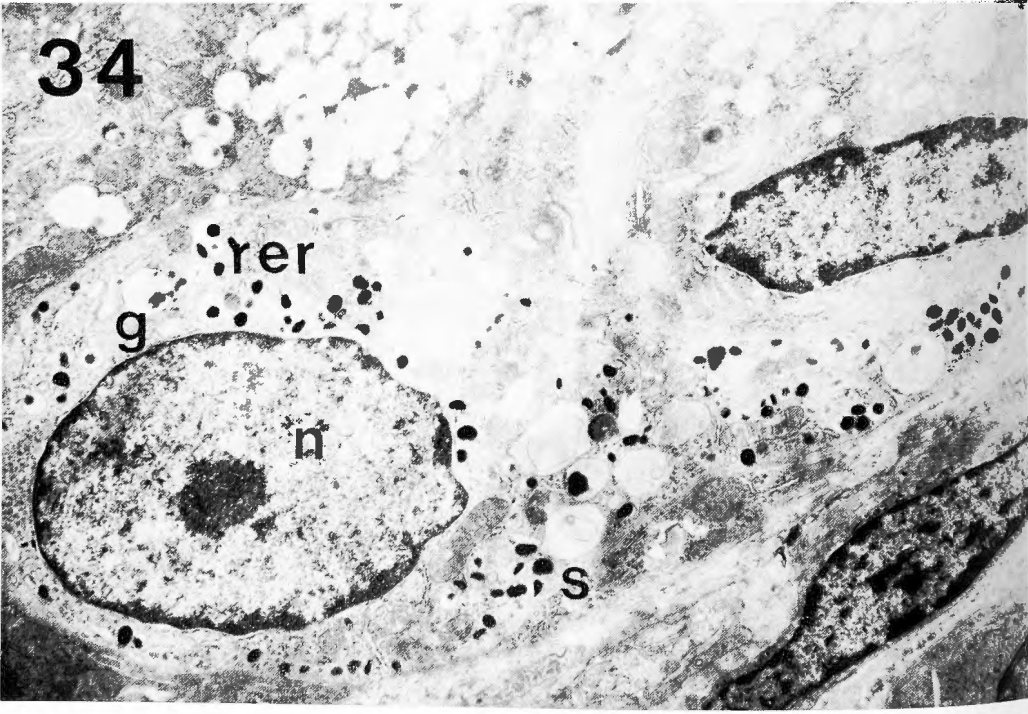
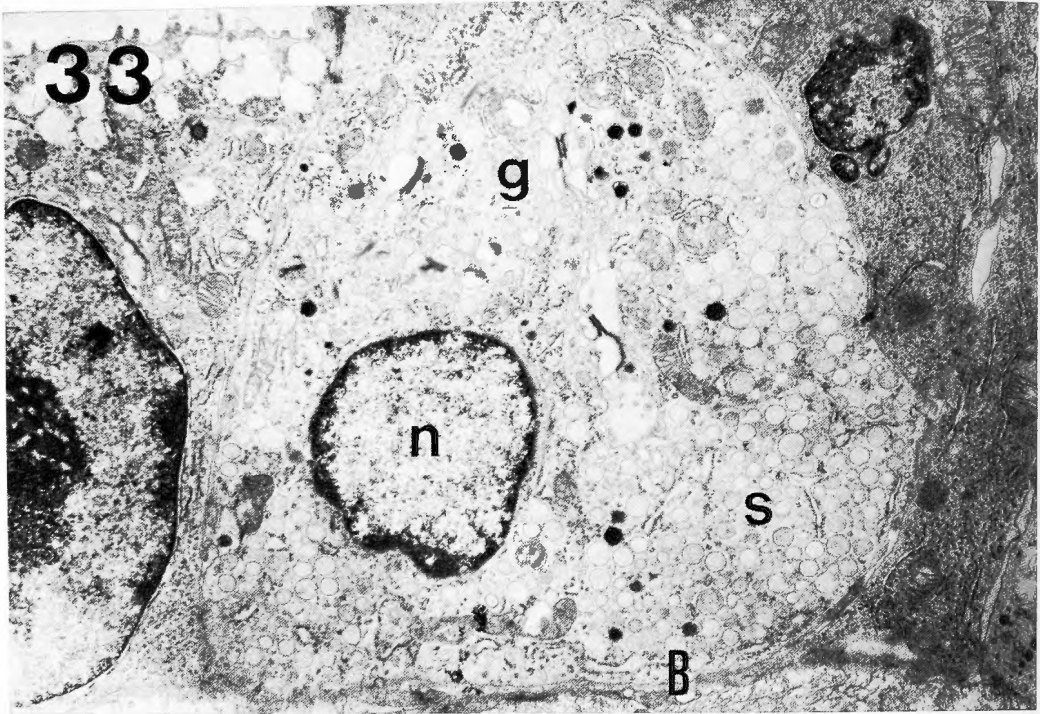
分泌顆粒は減少し、ゴルジ装置は開大し、粗面小胞体の発達がみられる。当該細胞は分泌亢進の状態下に

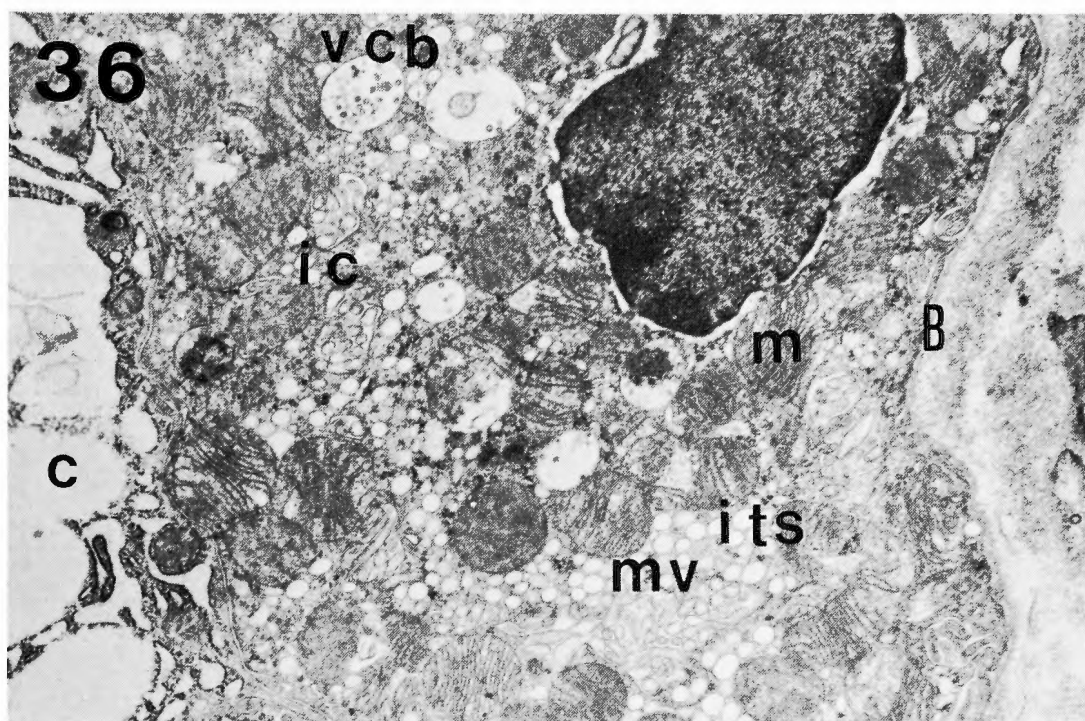
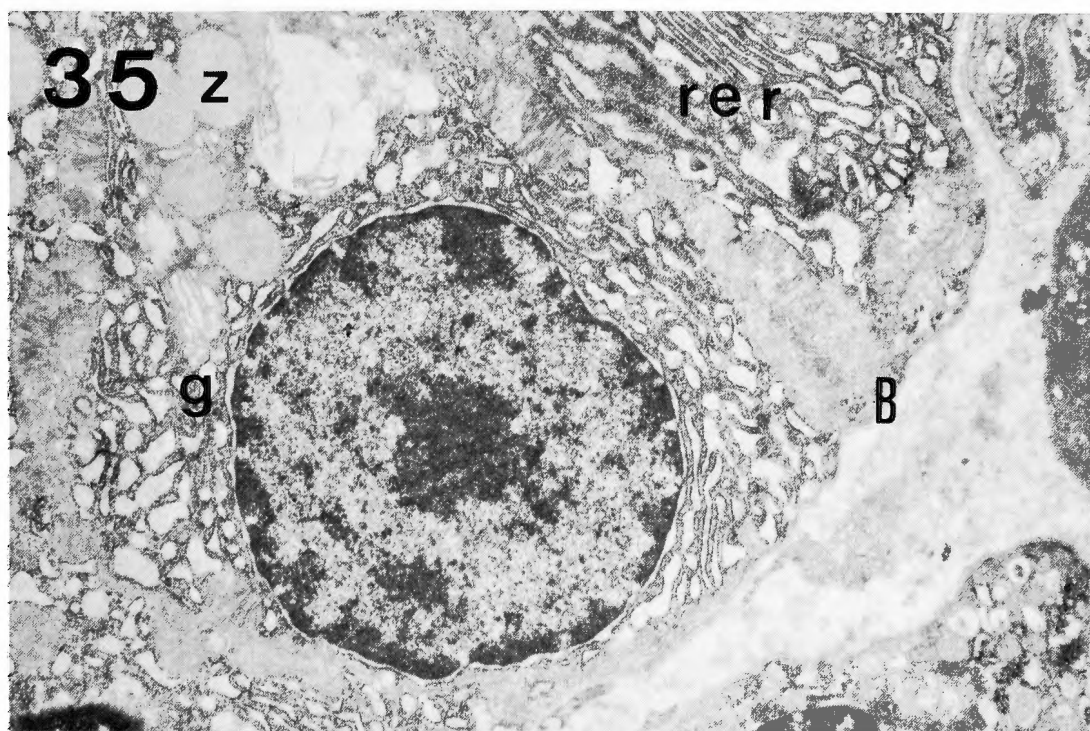


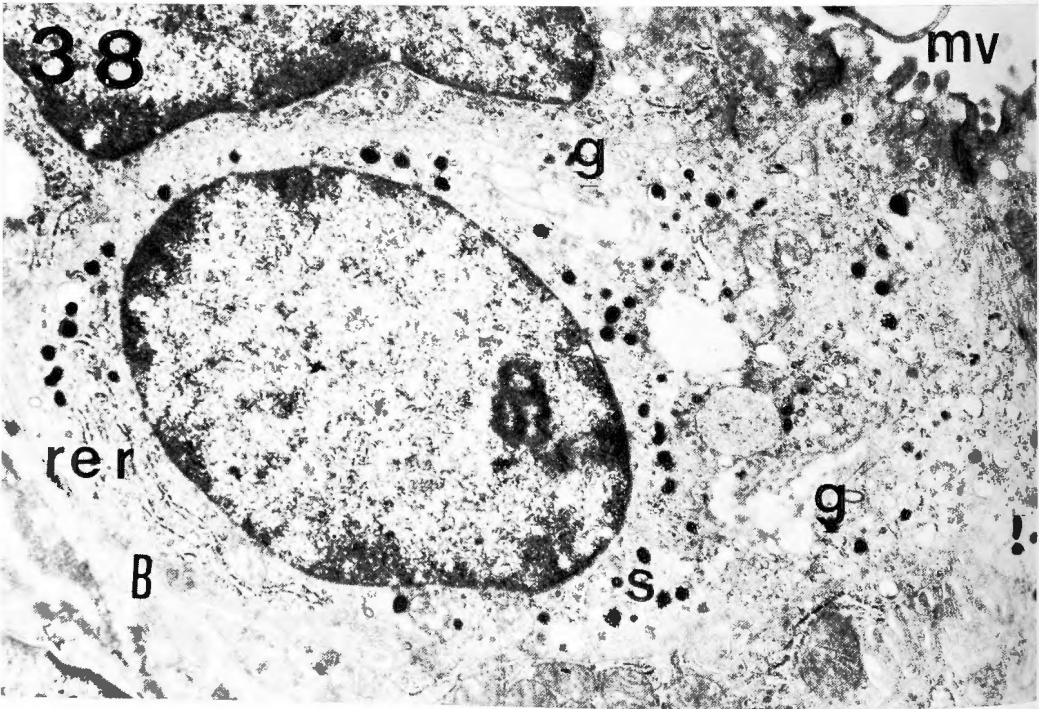
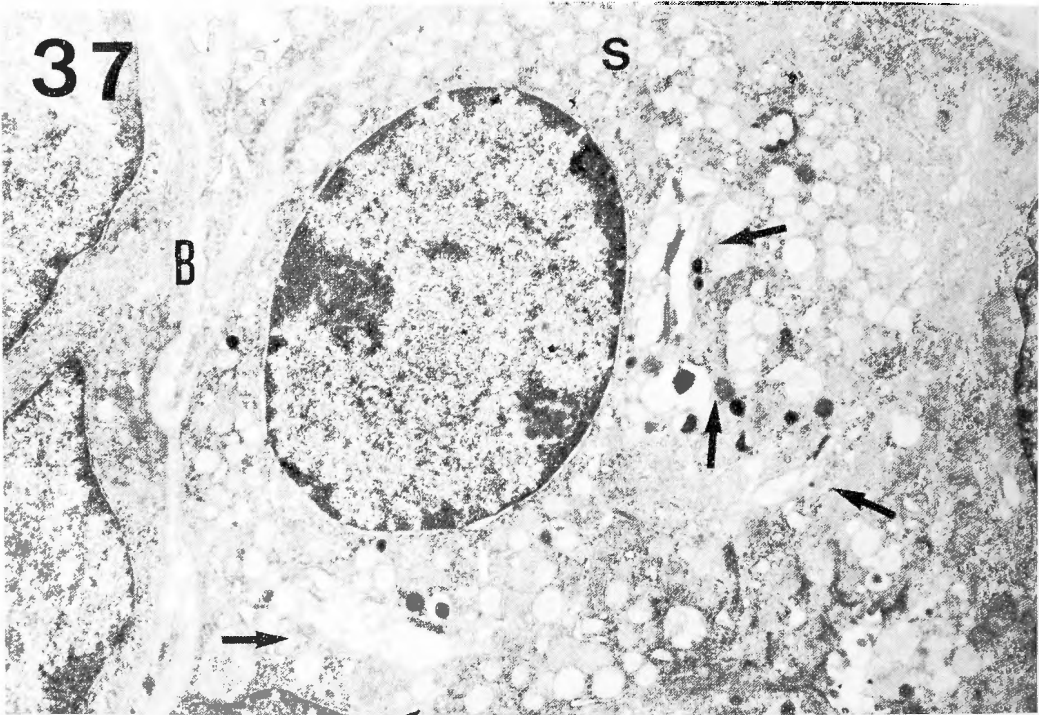


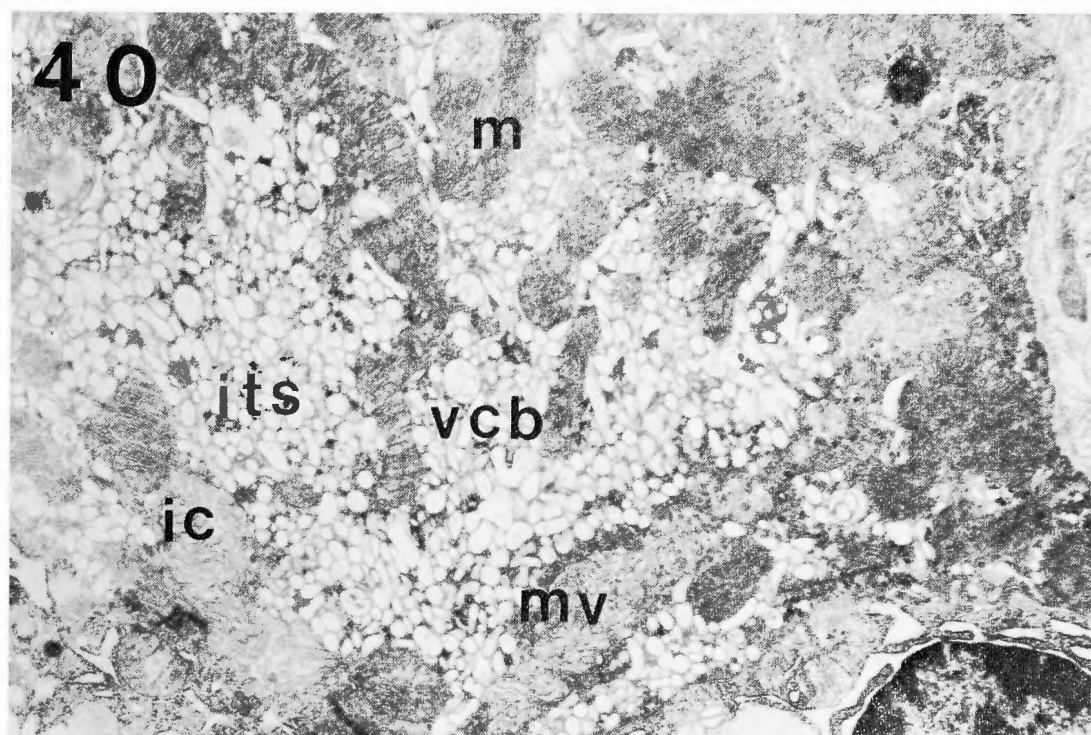
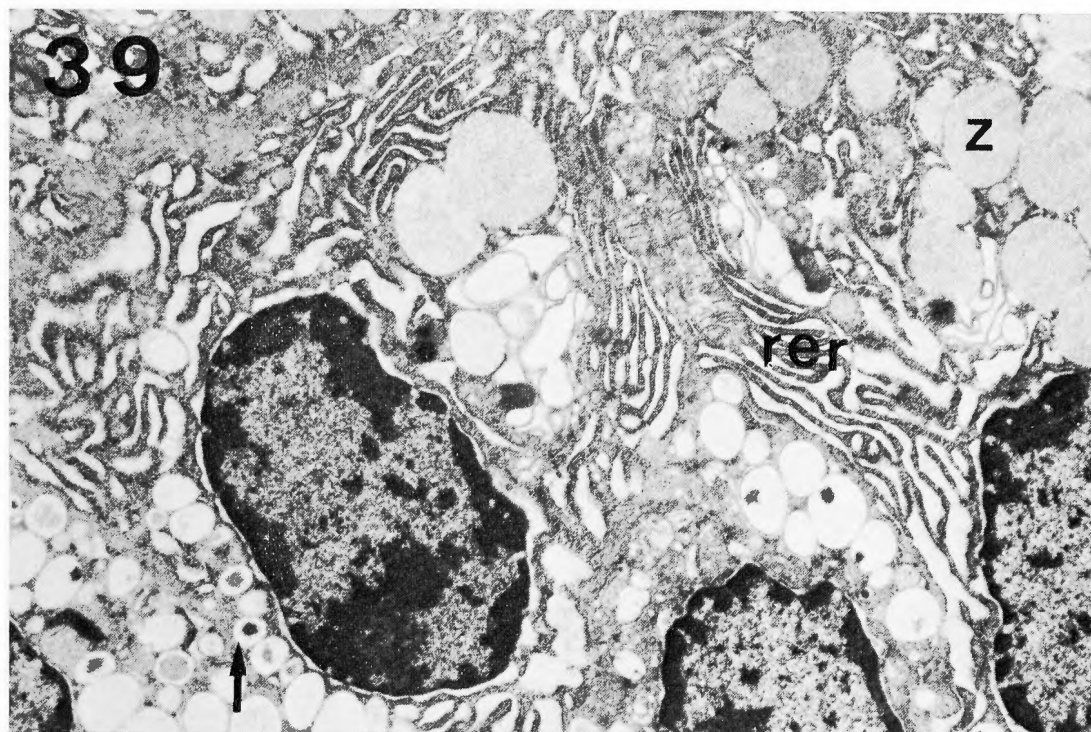


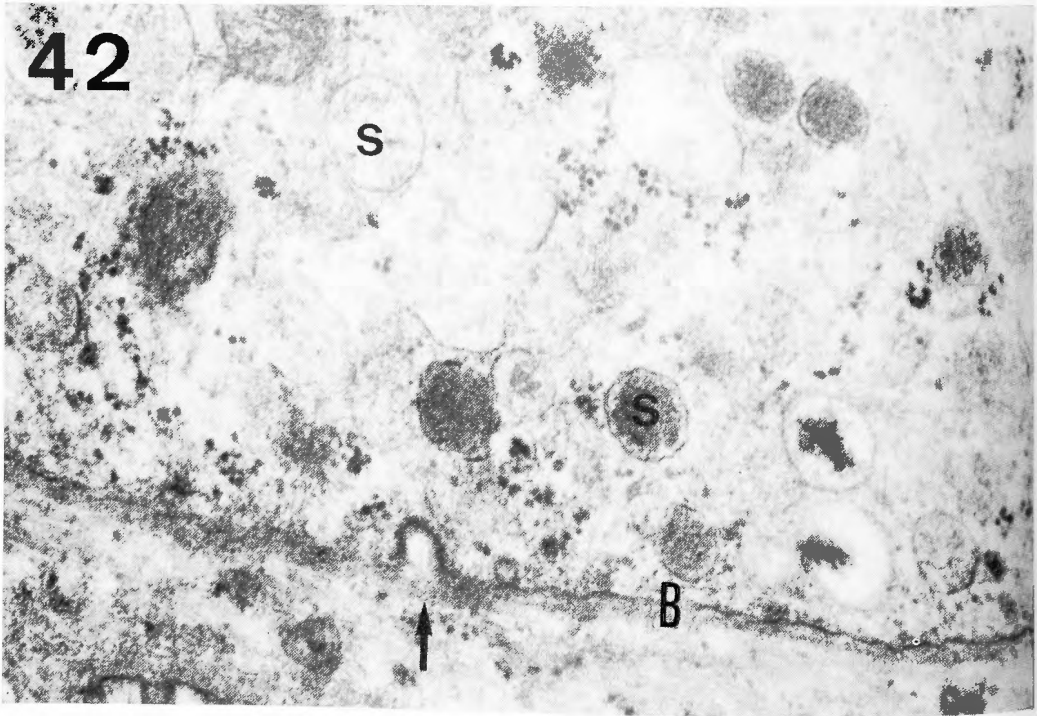
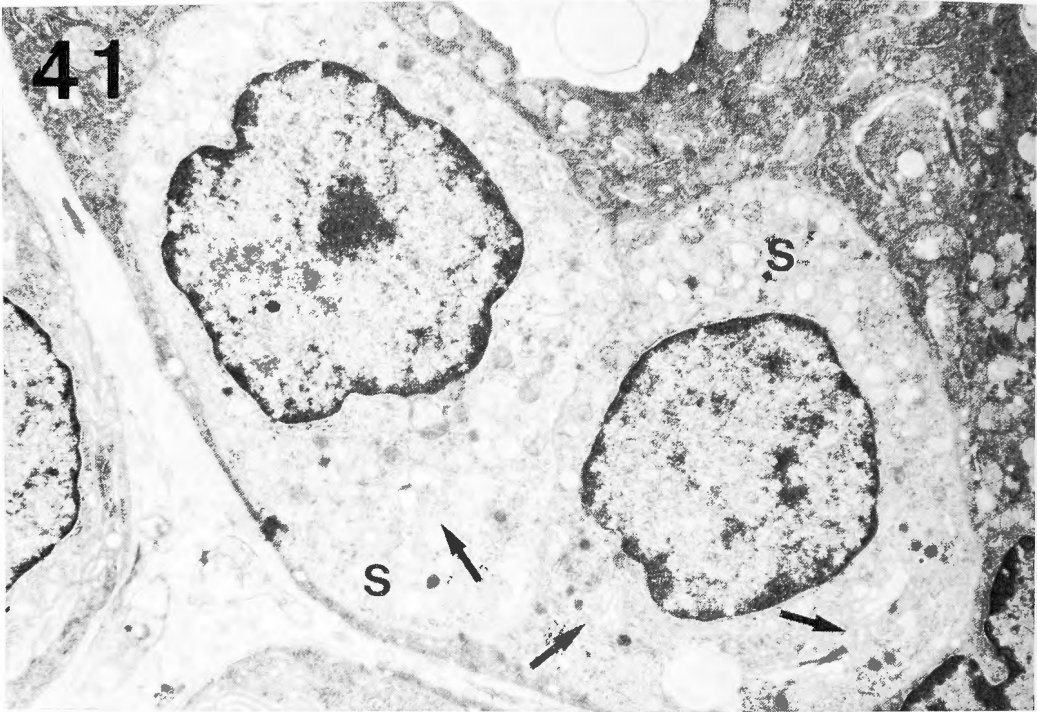


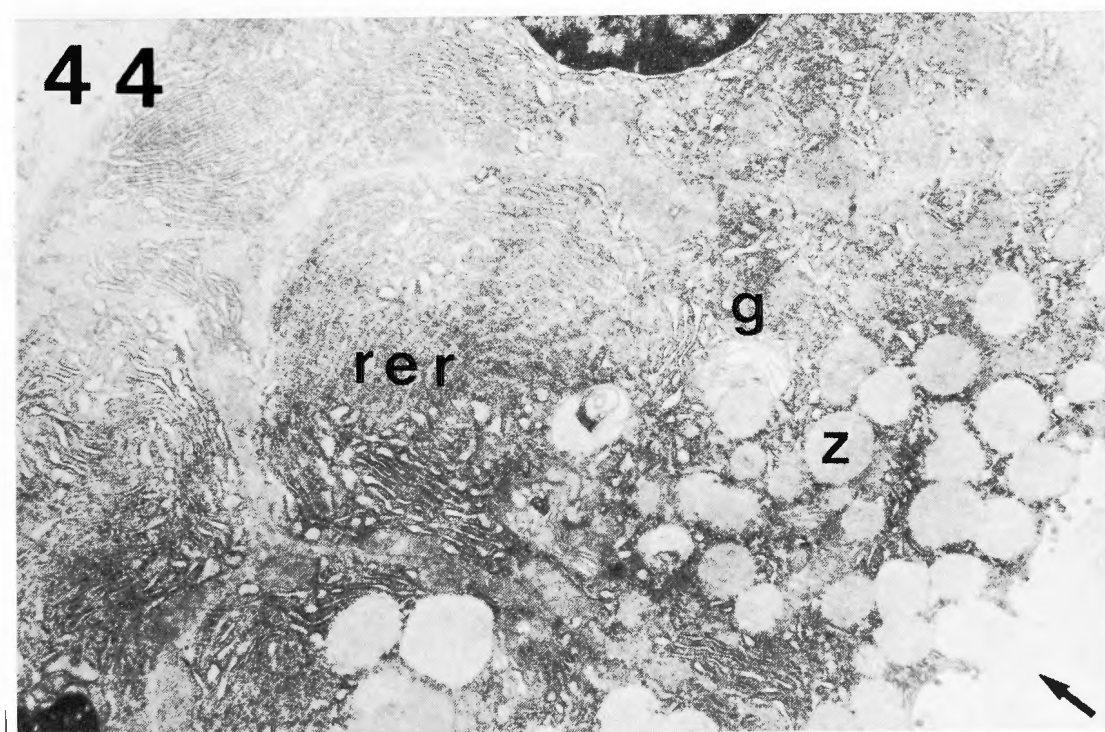
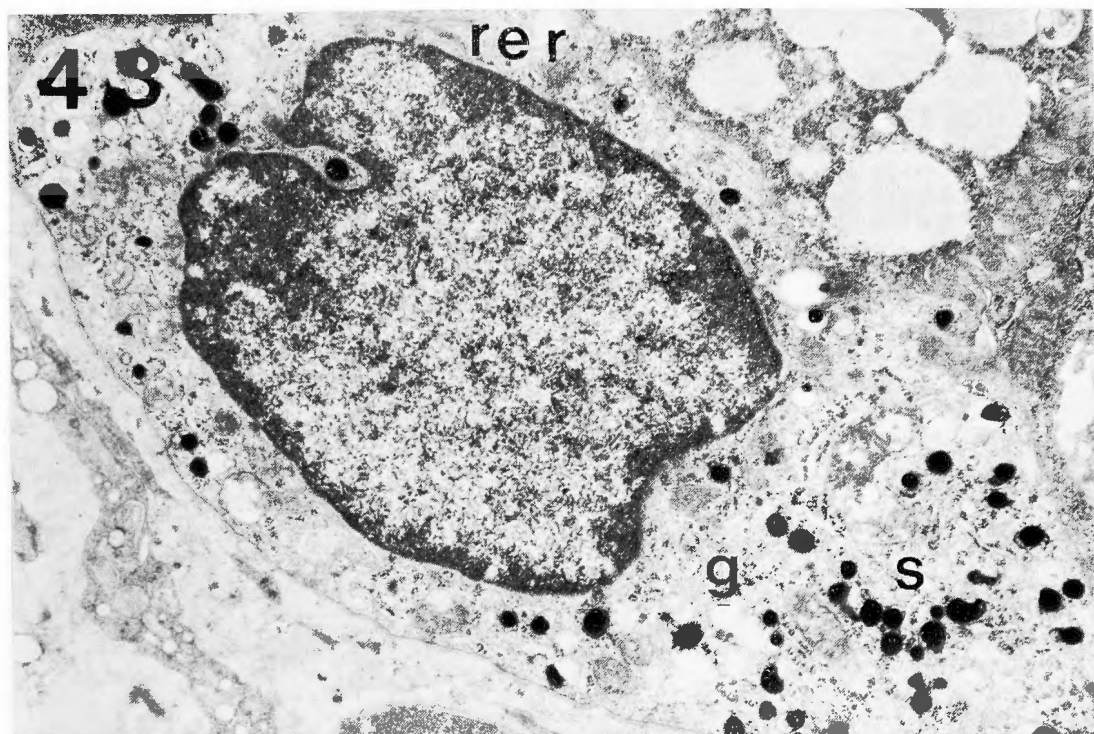


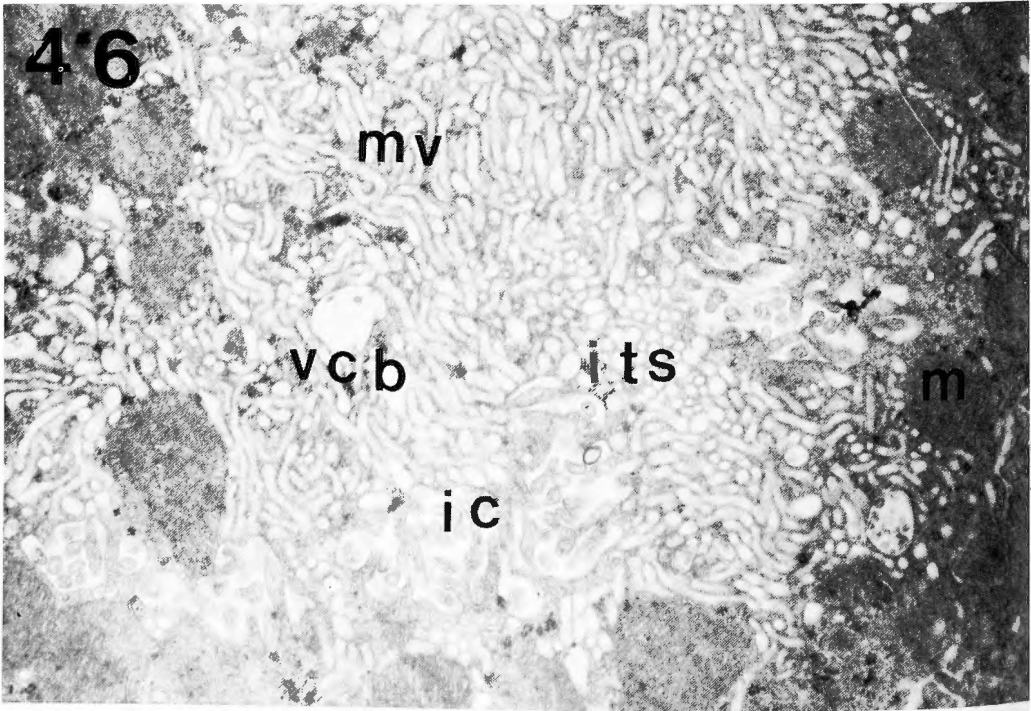
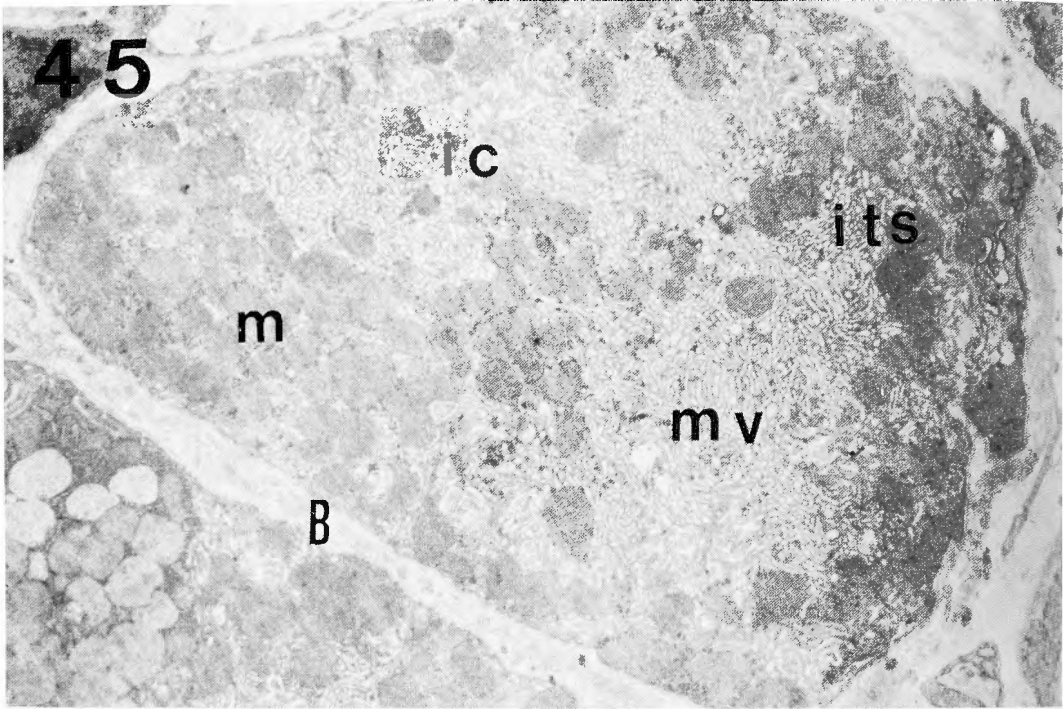


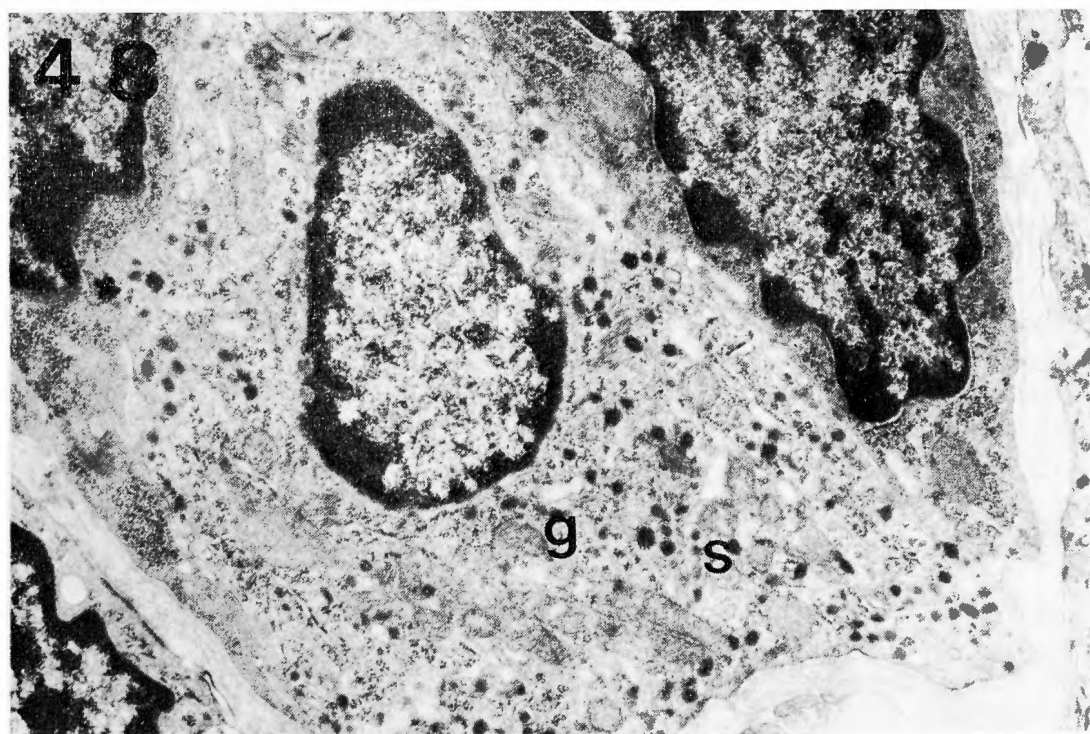
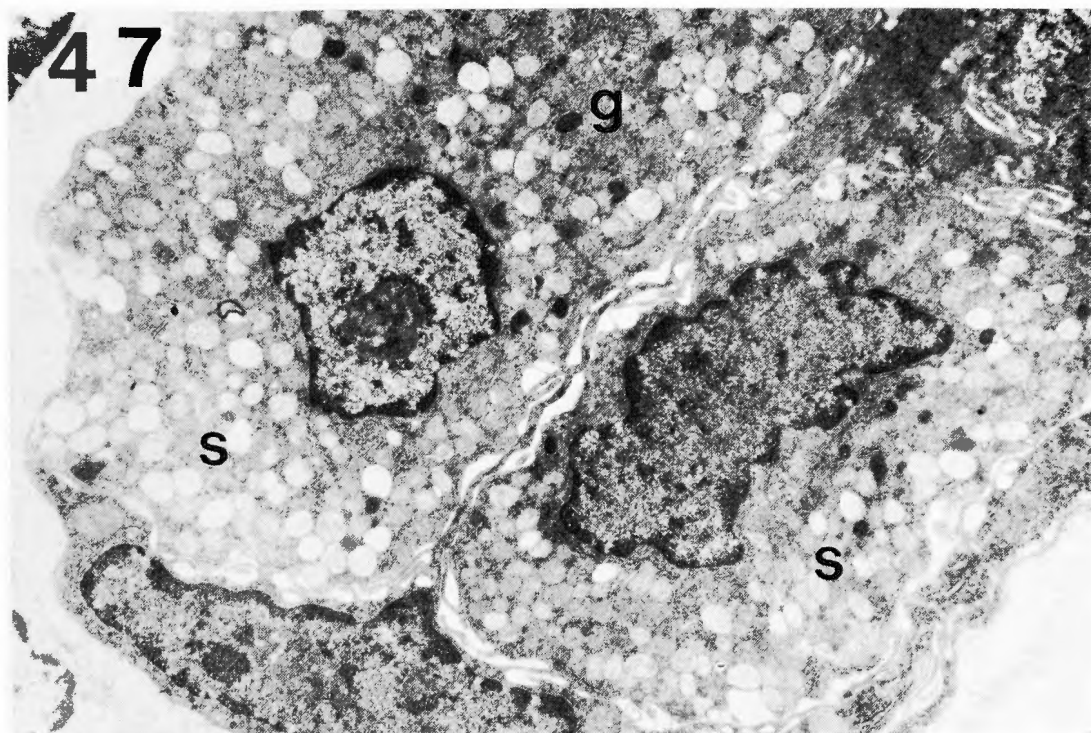












Legends for Figures

- Fig. 25.** Chief cell observed in the fundus gland of the control rat stomach, showing zymogen granules (z), golgi apparatus (g), many rough endoplasmic reticulum (rer) with regular arrangement and mitochondria (m) in it. n ; nucleus. ($\times 14000$)
- Fig. 26.** Parietal cell taken from the fundus gland of the control rat stomach, showing many mitochondria (m), intracellular canaliculi (ic) and intracellular tubular system (its). Microvilli (mv) lining the luminal surface (lu) and the intracellular canaliculi. n ; nucleus, c ; chief cell, B ; basement membrane, vcb ; vacuole containing body. ($\times 9000$)
- Fig. 27.** G cell observed in the pyloric gland of the control rat stomach, showing diffusely located numerous secretory granules (s), most of them of low electron density. Many well developed golgi apparatus (g) are seen. mv ; microvilli, n ; nucleus, B ; basement membrane. ($\times 9800$)
- Fig. 28.** Part of secretory granules of a G cell at high magnification. s ; secretory granules, arrow ; immature secretory granules. ($\times 50000$)
- Fig. 29.** EC cell observed in the pyloric gland of the control rat stomach, showing diffusely located polymorphous secretory granules of high electron density. s ; secretory granules, B ; basement membrane, mv ; microvilli, n ; nucleus, rer ; rough endoplasmic reticulum. ($\times 14000$)
- Fig. 30.** Part of secretory granules of an EC cell at high magnification. s ; secretory granules, m ; microvilli, rer ; rough endoplasmic reticulum. ($\times 48000$)
- Fig. 31.** Chief cell taken from the fundus gland 3 weeks after vagotomy, showing an irregular-shaped dense nucleus (n), degeneration of the rough endoplasmic reticulum (rer), intracisternal granules (thin arrow), a myeloid body (thick arrow) and many secretory granules (zymogen granules ; z) of low electron density. B ; basement membrane. ($\times 8700$)
- Fig. 32.** A parietal cell taken from the fundus gland 3 weeks after vagotomy, showing a decreased number of mitochondria (m), microvilli, intracellular canaliculi (ic) and a large number of intracellular tubular system (its) in the relatively electron-lucent cytoplasm. B ; basement membrane, vcb ; vacuole containing body. ($\times 8700$)
- Fig. 33.** G cell observed in the pyloric gland 3 weeks after vagotomy, showing almost the same as the control. n ; nucleus, s ; secretory granules, B ; basement membrane. ($\times 10500$)
- Fig. 34.** EC cell observed in the pyloric gland 3 weeks after vagotomy, showing almost the same as the control. n ; nucleus, s ; polymorphous secretory granules, rer ; rough endoplasmic reticulum, g ; golgi apparatus. ($\times 9600$)
- Fig. 35.** A chief cell observed in the fundus gland after restraint, showing relatively few zymogen granules (z), increased rough endoplasmic reticulum (rer) with dilated its lumen and dilated golgi apparatus (g). B ; basement membrane. ($\times 10000$)
- Fig. 36.** Parietal cell observed in the fundus gland after restraint, showing a large number of mitochondria (m), intracellular canaliculi (ic), elongated many microvilli (mv) lining its luminal surface and a decreased number of intracellular tubular system (its). c ; part of chief cell, B ; basement membrane, vcb ; vacuole containing body. ($\times 11600$)
- Fig. 37.** G cell observed in the pyloric gland after restraint, showing well developed golgi apparatus (arrows) with dilated its lumen and increased in number and a decreased number of secretory granules (s). B ; basement membrane. ($\times 7200$)
- Fig. 38.** EC cell observed in the pyloric gland after restraint, showing a relatively decreased number of dense polymorphous secretory granules (s), dilated golgi apparatus (g) and developed rough endoplasmic reticulum (rer). mv ; microvilli, B ; basement membrane. ($\times 10600$)
- Fig. 39.** Chief cell observed in the fundus gland after restraint with vagotomy, showing a relatively increased number of zymogen granules (z), a decreased number of rough endoplasmic reticulum (rer) with atrophied its lumen and intracisternal granules in it (arrow). ($\times 7800$)
- Fig. 40.** Parietal cell observed in the fundus gland after restraint with vagotomy, showing a large number of intracellular tubular system (its), decreased intracellular canaliculi (ic) and microvilli (mv) in the relatively electron-lucent cytoplasm. m ; mitochondria. ($\times 9000$)

- Fig. 41.** G cells observed in the pyloric gland after restraint with vagotomy, showing well developed golgi apparatus (arrows) and a decreased number of secretory granules (s) in the cytoplasm. ($\times 7200$)
- Fig. 42.** Part of a G cell at high magnification after restraint with vagotomy, probably showing the Ω -shaped eminocytosis (arrow ; coating vesicle) from the basement membrane (B). s ; secretory granules. ($\times 44000$)
- Fig. 43.** EC cell observed in the pyloric gland after restraint with vagotomy, showing a relatively decreased number of dense polymorphous secretory granules (s), golgi apparatus (g) and rough endoplasmic reticulum (rer). ($\times 12300$)
- Fig. 44.** Part of a chief cell taken from the fundus gland after administration of much doses of gastrin (Tetragastrin), showing a decreased number of zymogen granules (z), a well developed large number of rough endoplasmic reticulum (rer) with dilated its lumen and dilated golgi apparatus (g). (arrow ; eminocytosis). ($\times 7200$)
- Fig. 45.** Parietal cell observed in the fundus gland after administration of much doses of gastrin, showing a large number of mitochondria (m), intracellular canaliculi (ic), elongated many microvilli (mv) lining its luminal surface and a decreased number of intracellular tubular system (its). B ; basement membrane. ($\times 6000$)
- Fig. 46.** Part of parietal cell at high magnification after administration of much doses of gastrin. m ; mitochondria, ic ; intracellular canaliculi, mv ; microvilli, its ; intracellular tubular system, vcb ; vacuole containing body. ($\times 15000$)
- Fig. 47.** G cells observed in the pyloric gland after administration of much doses of gastrin, showing a large number of secretory granules (s) and atrophied golgi apparatus (g) in the cytoplasm. ($\times 8000$)
- Fig. 48.** EC cell observed in the pyloric gland after administration of much doses of gastrin, showing a large number of dense polymorphous secretory granules (s) and a atrophied golgi apparatus (g). ($\times 6600$)

あるものと思われる。

5. gastrin 大量投与時²⁾

gastrin 注射後60分よりも30分の方が pH 値も強く酸性を呈し、電顕所見も著明であったので、注射後30分のものについて観察した所見を述べる。

1) 外分泌細胞^{16),33),35)}

(1) 主細胞 (図44)

粗面小胞体は著明に増加し、その内腔は拡張し、一部小胞化、断裂をみ、チモーゲン顆粒は減少している。 Ω 状の開口分泌像、ゴルジ装置の発達が見られる。当該細胞はよく反応し、分泌亢進の状態下にあることがうかがわれる。

(2) 壁細胞 (図45, 46)

細胞内に多数のミトコンドリアを認め、細胞内分泌細管は増加、拡大し、その表面に多数の長い microvilli がみられる (図46)。一方、細胞内滑面小管系は減少し、狭くなっている。ストレス時 (図36) 以上に当該細胞は強く反応し、分泌亢進状態下にあるものと思われる。

2) 内分泌細胞^{17),18)}

(1) G細胞 (図47)

細胞内に多数の分泌顆粒がとどまり、ゴルジ装置は萎縮し、その存在は確認し難く、基底膜からの開口分泌像もみられない。当該細胞は分泌低下の状態下にあることがうかがえる。

(2) EC細胞 (図48)

細胞内の分泌顆粒は増加し、ゴルジ装置は萎縮し、その存在も確認し難い。当該細胞は分泌低下の状態下にあるものと思われる。

考 察

消化性潰瘍と呼ばれる胃・十二指腸潰瘍の発生機序については多くの学説があり、その詳細ともなると今日でもなお不明の点を多く残している。しかし、塩酸・ペプシンが何等かの形で重要な役割を果していることは推測に難しくない⁵⁾。ストレス潰瘍一つについてみても^{3・8)}、ストレスが果してどのような経路を介して胃や十二指腸の粘膜に病変を起させるかということになると未だ不明の点が多い (図49, 50)。従来、自律神経系特に迷走神経刺激や、内分泌系特に副腎皮質を介しての胃酸・ペプシンの分泌亢進といった胃粘膜に対する攻撃的因子がストレス下では猛威を振うよう

れると共に、100%の頻度に出血のみられることを明らかにすると共に（この時の胃体部での pH 値は 2.0～3.0 と著明に酸性であった）、このようなストレス潰瘍はストレス負荷後 3 日目、1 週間目ともなると既に治癒することを確認した後、かかる潰瘍の発生があらかじめ、迷切を行っておくことにより 10% 以下に抑制され、かかるストレス潰瘍の形成に対して迷走神経が大きく関与していることを実証したい。即ち、胃液分泌の脳相のうちの神経性（迷走神経性）因子がストレス潰瘍の形成に如何に大なる関与をしているかを明らかにしめた。なお、この点に関して岡部¹¹⁾は胃酸よりも胃運動の如何を重視しているようであるが、著者の実験では胃液酸度の関与の方が大なる役割を果しているとの結果を得た。なお、拘束浸水ストレスに先だって行った迷切及び幽門形成術後には胃体部での pH 値は 5.0～6.0 を呈し、肉眼的にも H・E 染色によっても共に粘膜は正常で潰瘍形成はみられなかった。

一方、体液性の関与を調べるため両側副腎摘出後 2 週間目に同様のストレスを加えてみたが、死亡した 1 例を除き、残りの 14 匹すべてに（100%）ストレス潰瘍の形成（胃体部）がみられ（これは典型的なストレス潰瘍よりは軽微であったが）、実験的ストレス潰瘍の発生にはむしろ下垂体 - 副腎系の関与は弱いものであることがうかがわれた^{10), 11), 22), 23)}。

また、gastrin を少量づつ持続的に infusion-pump によって投与すると、24 時間で十二指腸に局限して出血、潰瘍、穿孔がみられるようになることが既に報告されている点に鑑み^{12), 13)}、本研究でもそのような実験を繰返し行ってみたが、やはり十二指腸に局限して潰瘍形成（ガストリン潰瘍）がみられ、出血と粘膜の一部脱落が認められた。（この時の胃体部での pH 値は 1.8 前後であった）。また、gastrin の大量一時的投与では、胃・十二指腸に出血、潰瘍はみられなかったが、胃体部の pH 値は 1.8 前後を示した。消化管ホルモンも下垂体系ホルモンと同様に二重のフィードバック機構⁹⁾（図 51）を受けているものとされ、例えば、ガストリンについてみても、食物または適正な刺激が胃に至ると、幽門腺領域が刺激されてガストリンの分泌が促され、このガストリンは胃底腺の壁細胞に働いて塩酸の分泌を促進する。そして、その結果として胃幽門腺領域に接触する胃内容の pH が 1.5 以下となるとそこにガストリンの分泌は停止するといったように、胃底腺領域と幽門腺領域の間には塩酸とガストリンを通じてのフィードバック機構が存在するし、

また、塩酸の胃内容物が十二指腸に入るとセクレチン等が分泌され、それは胃に作用しガストリン分泌の抑制と塩酸分泌の抑制とを喚起するといったように二重のフィードバック機構を受けているという。しかし、このようなフィードバック機構の存在は明らかであっても、胃・十二指腸潰瘍の場合、その破綻を示唆する程の分泌異常を把握することは困難である⁴⁹⁾。

ところで、従来、電顕学的形態変化から細胞分泌機能を推定しようとする試みはみられないが、個々の報告から総合すると³³⁾、外分泌細胞^{50), 51), 65)}である主細胞^{16), 52)}については、そのチモーゲン顆粒が開口分泌の形で Ω 状に分泌されて減少し、ゴルジ装置の内腔がふくらみ、開き、数も増し、粗面小胞体が著明に増加し、その内腔が拡張、一部小胞化、断裂するといった所見を示す際には分泌亢進を来しているものと考えてよいのに対して、粗面小胞体の中に intracisternal granules（小胞内顆粒）がみられるといった際には、その分泌機能は低下しているものと見なしてよいようである。また、壁細胞^{16), 53-58)}についても、その細胞内を多数のミトコンドリアと増加、拡大した細胞内分泌細管が占め、細胞内分泌細管の表面によく発達した microvilli が増加し、一方、細胞内滑面小管系は減少し、狭くなり、細胞内分泌細管近くにみられ、また、vacuole-containing body がみられるようであればその分泌機能は亢進しているものと見なしてよいようである。更に、内分泌細胞^{17), 33), 41)}についてみても、その分泌機能が亢進すると G 細胞、EC 細胞共にゴルジ装置は開大し、数も増え、分泌顆粒は基底膜より Ω 状の開口分泌が盛んとなって減少し、粗面小胞体の発達もみられるといったような所見が認められるようになるものと思われる。

以上の所見を基準にして著者の実験結果をまとめ、電顕所見を整理すると次の如くなる（図 52）。

まとめ	迷切	ストレス	迷切 + ストレス	ガストリン
外分泌細胞	↓	↑	↓	↑↑
内分泌細胞	→	↑	↑	↓
ph 対照 4.0-5.0	5.0~6.0	2.0~3.0	4.0~5.0	1.8前後
潰瘍形成	-	+	-	-(大量一時) +(少量持続) (十二指腸)

分泌機能（↑：亢進，↓：低下，→：正常）

図 52 実験結果のまとめ

即ち、対照とした健常ラットの胃体部での pH 値は 4.0~5.0 であるのに対し、迷切を加えると、ストレスによっても潰瘍形成はみられなくなり、胃体部での pH 値は 5.0~6.0 を示し、外分泌細胞についてみると、その分泌機能が低下した所見を示した。しかし、内分泌細胞には殆んど変化がみられなかった。

迷切を行わずに、ストレスを加えると胃体部に限局して粘膜欠損 (UL 1 に相当) の潰瘍が 90% 前後にみられ、胃体部での pH 値は 2.0~3.0 を呈し、外分泌細胞、内分泌細胞はいずれも著明な分泌機能亢進の状態を示す所見を示した。しかし、ストレスを加える前にあらかじめ迷切を行っておくと、潰瘍形成はよく防止され (10% 以下)、胃体部での pH 値は 4.0~5.0 を呈し、丁度対照 (健常) とストレス負荷時の中間位の値を示す。電顕所見でも、内分泌細胞は依然分泌亢進の所見を示すが、外分泌細胞はむしろ分泌機能低下の所見を示した。迷切が減酸、減ペプシン作用を持つことはよく知られているが、この作用が胃の外分泌細胞の崩壊によるためか、機能低下のために起るものであるかについてはこれだけでは断言出来ない。しかし、迷走神経がストレス潰瘍の発生に大きく与っていることだけは確かといえよう。

次に、gastrin を infusion-pump を用いて持続的に投与すると、十二指腸に限局して出血、潰瘍 (粘膜の一部脱落) がみられ、胃体部での pH 値はストレス負荷時以上の 1.8 前後を示し、十二指腸潰瘍の発生機転に胃液 (胃酸) の如何が大いに関与していることが示唆された^{12-14), 24), 49)}。

一方、gastrin を大量に一時的に投与すると、胃・十二指腸に出血、潰瘍はみられなかったが、胃体部での pH 値は 1.8 前後 (30 分後 1.8 前後、60 分後 2.0 前後) となり、外分泌細胞は分泌亢進所見を示し、特に壁細胞ではストレス負荷時以上の亢進所見を示した。しかし、内分泌細胞では分泌亢進所見はなく、むしろ分泌機能低下の所見を示し、特に G 細胞でそれが著明であった。即ち、外因性のガストリン投与は壁細胞に働いて、胃液 (塩酸) 分泌を益々著明ならしめるが、その代り、胃粘膜からの G 細胞によるガストリン分泌は抑えられ、生体内のガストリン分泌細胞の機能は停滞するようになるものと思われる⁴²⁾。

以上の所見より、ストレス潰瘍の発生には迷走神経が重要な役割を果たし、また、局所では胃酸が攻撃的因子として重要な役割を果たしていることがうかがわれた⁵⁹⁾。従って、ストレス潰瘍の予防乃至治療としては

medical vagotomy (薬物迷切)、或は胃酸分泌抑制が有効であることが示唆された。しかし、元来、ストレス潰瘍を生ずるに至ったような患者は、胃切除術 (全摘を含む) は勿論、外科的迷切も行えない程、重症で一般状態の悪いことが多い。また、たとえ、胃切除術を行っても再出血は 52%、その死亡率は 30% を超えるという²⁾。このような観点からすれば、出来れば薬物迷切がかかるものに対する治療法として最も望ましいことになる。そこで、胃酸分泌を抑制するための薬物迷切に関する実験を行ない、ストレス負荷時 (24 時間拘束浸水) に、抗コリン剤である atropine を単独に、0.01mg/kg~1mg/kg 位の割合で投与した。しかし、この程度の投与では未だストレス潰瘍の発生を防止出来なかったが、それを 5mg/kg 程度に増量すると、そのみでもほぼ完全に潰瘍の発生を防止し得るようになることを知った。更に、節遮断剤である hexamethonium bromide (C₆) を単独で、しかも、5mg/kg 程度投与した際にはストレス潰瘍の発生を完全に抑制することは出来なかったが、この際も、20mg/kg 投与するとほぼ完全に潰瘍の発生が防止されることが判明した。atropine 5mg/kg - C₆ 20mg/kg のいわゆる medical vagotomy では、20 例中 20 例において、即ち殆んど 100% に潰瘍形成の抑制効果がみられた^{25), 26)}。なお、著者は臨床例でも atropine 0.5mg の単独毎 3 時 8 回投与で、外傷術後の急性ストレス潰瘍患者に対して著効を収め得た。参考までにその 1 例について詳述すると、症例は 50 才の男性で、落下事故で肝破裂による出血性ショック及び右肋骨骨折による右側気胸で搬入されたが、その搬入直後、心・呼吸停止を来したため、直ちに左開胸による心マッサージを施すと共に、右側気胸にもとずく奇異呼吸、縦隔洞圧迫を除去するために右側開胸もなし、それに対処すると共に (図 53)、輸血下開腹し、肝右葉から左葉に至る深さ約 5cm の肝破裂創をも縫合した。なお、その際腹腔内出血約 4000cc を認めた。かかる処置により患者は漸次、意識・呼吸を回復し、正常に一旦復したが (図 54)、2 日後に再び腹部膨隆、血圧低下を来し、再出血の疑いで再開腹したところ、肝縫合部より約 500cc の出血があり、更に、消化管内出血をも認めた。この消化管内出血は開腹 4 日目頃から益々顕著となり、大量の下血をみ、輸血、止血剤等によっても対処し得ず、ショック状態に陥ったため、急性ストレス潰瘍の診断の下に開腹することなく、atropine の 0.5mg を毎 3 時毎に投与した。然るに、計 8 回のそ



図53 症例: 50才男性. 外傷性肝破裂. 心・呼吸停止で開胸式心マッサージ施行



図54 症例: 50才男性. 肝破裂

れが投与のみで完全に止血するに至った(図55).

更に, この medical vagotomy よりも一層安全と思われる消化管ホルモン, gastric inhibitory polypeptide (GIP)^{29),30),62)} 10 μ g の24時間持続注入実験を併せ行ったが, 10例中6例, 約60%に潰瘍形成抑制効果が認められた. medical vagotomy, GIP の投与等は, ストレス潰瘍の予防乃至治療として臨床的にも有効な手段と思われる.

結 語

1) ラットの実験的ストレス潰瘍とガストリン潰瘍(十二指腸潰瘍)を応用して, 潰瘍の発生に大きな役割を果しているものと思われる胃液分泌の様相を, 各々の胃の分泌細胞を観察することによりそれら細胞の分泌機能から推定しようと試みると共に, 未だ不明の点が多い急性ストレス潰瘍の成因, 病態及び治療に関して考察を加えた.

2) ストレスを加えたラットの胃体部には90%の頻度で明らかに粘膜欠損(UL 1)を有する潰瘍の形成がみられ, それは迷切により10%以下に低下し, その発生には迷走神経が大きく関与していることを知った.

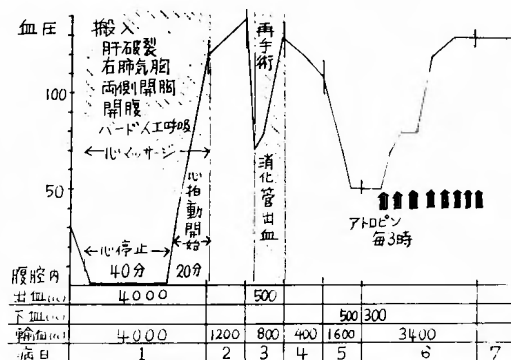


図55 薬物迷切の臨床応用例. 50才男性. 落下事故

3) 副腎摘出後ストレスを加えても, 100%の頻度で潰瘍の形成がみられるところから, ストレス潰瘍の発生には少なくともラットに関する限り体液性因子の関与が少ないものと思われる.

4) gastrin を少量づつ持続投与した際にもラットの十二指腸は限局性の出血, 潰瘍の形成(粘膜の一部脱落)がみられるようになる. 一方, gastrin を大量に一時的に投与した際には, ストレス負荷時以上に酸度が強いにも拘らず, 胃・十二指腸の出血, 潰瘍の形

成はみられなかった。

5) 形態学的立場からすると、迷切により胃外分泌細胞の分泌機能は低下するものと思われる。しかし、内分泌細胞はほぼ正常の機能を維持していた。

6) ストレスによって潰瘍が多発したラット胃では、胃外分泌細胞、内分泌細胞共に分泌機能の亢進状態を思ふ所見を示した。しかし、ストレス負荷前に迷切を行っておくと、外分泌細胞は分泌機能の低下を思ふ所見を示し、内分泌細胞は依然その分泌機能が亢進した状態にあることを思ふ所見を示した。

7) gastrin を大量に一時的に注射したラット胃では、外分泌細胞はストレス負荷時以上に、それも特に壁細胞で分泌機能の亢進した所見を示したが、内分泌細胞、特にG細胞では、分泌機能の低下(停滞)した所見を呈した。これは、外因性のガストリンが壁細胞に働いて胃液分泌を亢進させるが、その代り、胃粘膜のG細胞からのガストリン分泌は停滞するためと思われる。

8) 以上の所見から、ストレス潰瘍の発生には迷切神経の占める役割が極めて大きいことが実証され、また、局所では攻撃の因子としての胃酸が重要な役割を果たしていることが実証された。従って、ストレス潰瘍の予防乃至治療として、薬物迷切あるいは胃酸分泌抑制が有効であろうことが示唆された。

9) ストレス負荷時に、atropine-hexamethonium bromide による薬物迷切を行い100%の頻度で潰瘍抑制効果が得られた。更に、胃液分泌抑制ホルモン(GIP)でも約60%の頻度で潰瘍抑制効果を得た。

10) これらは共にストレス潰瘍の予防乃至治療として臨床的にも有効な手段と思われる。atropine に関しては臨床応用例でも効果が得られた。

本論文の要旨は、第76回日本外科学会総会フェロー演題(1976年)において発表した。なお、一部は、第5回、第8回文部省総合研究班会議・G・I・P 内分泌の集い(1973年、1975年)、第60回、第61回日本消化器病学会総会(1974年、1975年)、第6回、第7回、第8回日本臨床電子顕微鏡学会(1974年、1975年、1976年)、第3回実験潰瘍懇談会(1975年)、第5回迷切研究会(1976年)において発表した。

本研究は、京都大学外科学教室第2講座・戸部隆吉助教授、佐野正博学士、泉川文彦学士、辺見公雄学士、藤村昌樹学士、平田忠敏学士らとの協同研究の一部であり、文部省科学研究費総合研究(班長：藤田恒夫・新潟大学教授、班員：戸部隆吉・京都大学助教授)および一般研究(代表：戸部隆吉助教授)の援助を受けたものである。附記して深謝する。

稿を終るにあたり、終始御指導、御校閲をいただいた恩師・日笠頼則教授に深甚の謝意を表する。また、実験方法、電顕所見について御助言、御指導をいただいた京都大学薬理学教室第1講座・藤原元始教授、大隅義継講師、京都大学ウイルス研究所・東昇教授、松本明博士、京都大学病理学第1講座・翠川修教授、高橋清之博士、新潟大学第3解剖学教室・藤田恒夫教授ならびに名古屋市立大学第1解剖学教室・渡仲三教授、御助言と御協力をいただいた関西電力病院・青柳安誠名誉院長、杉本雄三院長、同電顕室・金戸三枝氏、同病理検査室・下浦恵子氏らに深甚なる謝意を表する。

参 考 文 献

- 1) 松元輝夫、川原田嘉文：ストレス潰瘍による大量出血とその治療。外科治療，28：681-685，1973。
- 2) Drapanas, T., Woolverton, W. C., Reeder, J. W., Reed, R. L. and Weichert, R. F.: Experiences with surgical management of acute gastric mucosal hemorrhage. A unified concept in the pathophysiology. Ann. Surg., 173: 628-640, 1971.
- 3) Stremple, J. F., Mori, H., Lev, R. and Glass, G. B. J.: The stress ulcer syndrome. Current problems in surgery. Year book medical publishers, INK. Chicago, April 1973.
- 4) 林四郎：ストレス潰瘍の病態と対策。神経性因子と他の諸因子との関連性。外科，34：465-476，1972。
- 5) 吉利和：胃・十二指腸潰瘍のすべて。東京、南江堂，1973。
- 6) Shay, H.: Stress and gastric secretion. Gastroenterology, 26: 316-329, 1954.
- 7) 藤原元始、森 襄：実験的 Stress 胃潰瘍とAmine。最新医学，25：2058-2067，1970。
- 8) 玉熊正悦、金山知新、沖永功太：胃・十二指腸急性潰瘍の成因と治療。医学のあゆみ，86：128-135，1973。
- 9) 松尾 裕、斉藤敏夫、内藤聖二：消化管ホルモンの知識。東京、中外医学社，1974。
- 10) Brodie, D. A. and Hanson, H. M.: A Study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique. Gastroenterology, 38: 353-360, 1960.
- 11) 岡部 進：胃・十二指腸潰瘍の病態モデルと薬効の評価(Ⅱ。ストレス潰瘍)。薬局，25：67-75，1974。
- 12) Emäs, S. and Grossman, M. I.: Production of duodenal ulcer in cats by infusion of porcine gastrin. Gastroenterology, 52: 959-965, 1967.
- 13) 岡部 進：胃・十二指腸潰瘍の病態モデルと薬

- 効の評価 (V. ヒスタミン潰瘍, ヒスタミン・カルバコール潰瘍, ガストリン潰瘍). 薬局, 26 : 89-93, 1975.
- 14) Pfeiffer, C. J. : Peptic ulcer. Munksgaard, Copenhagen, Denmark, 1971.
- 15) Yajima, H., Ogawa, H., Kubota, M., Tobe, T., Fujimura, M., Henmi, K., Torizuka, K., Adachi, H., Imura, H. and Taminato, T. : Synthesis of the tritetracosapeptide corresponding to the entire amino acid sequence of gastric inhibitory polypeptide. The J. Am. Chem. Soc., 97 : 5593-5594, 1975.
- 16) 藤田尚男, 片岡勝子 : 胃の外分泌細胞. 細胞, 5 : 13-28, 1973.
- 17) 笹川 力, 大坂道敏, 小林 繁, 藤田恒夫 : GEP 内分泌系の細胞とホルモン(2). ヒトの GEP 内分泌系の細胞とそのホルモン. 医学のあゆみ, 84 : 499-507, 1973.
- 18) Forssmann, W. G., Orci, L., Pictet, R., Renold, A. E. and Rouiller, C. The endocrine cells in the epithelium of the gastrointestinal mucosa of the rat. An electron microscope study. J. Cell Biol., 40 : 692-715, 1969.
- 19) Lawn, A. M. : Observation of the fine structure of the gastric parietal cell of the rat. J. Biophys. Biochem. Cytol., 7 : 161-179, 1960.
- 20) Creutzfeldt, W. : Origin, chemistry, physiology and pathophysiology of the gastrointestinal hormones. F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York., 1969.
- 21) Fujita, T. : Gastro-entero-pancreatic endocrine system. A cell-biological approach. Tokyo, Igaku Shoin. LTD, 1973.
- 22) 穴戸輝男 : 拘束性胃出血の発生機序に関する実験的研究——胃粘膜微小循環系の変化を中心にして. 日消誌, 67 : 190-200, 1970.
- 23) Menguy, R. : Effects of restraint stress on gastric secretion in the rat. Am. J. Digestive Dis. 5 : 911-916, 1960.
- 24) Gobbel, W. G. and Adkins, R. B. : Production of duodenal ulcers by exogenous gastrin. An experimental model. Am. J. Surg. 113 : 183-187, 1967.
- 25) Takagi, K. and Okabe, S. : An experimental gastric ulcer of the rat produced with anticholinergic drugs under stress. Eur. J. Pharmacol. 5 : 263-271, 1969.
- 26) Takagi, K. and Okabe, S. : Studies of the mechanisms involved in the production of stress and stress-atropine ulcers in rats. Eur. J. Pharmacol. 10 : 378-384, 1970.
- 27) Gillespie, I. E. and Kay, A. W. : Effect of medical and surgical vagotomy on the augmented histamine test in man. Br. Med. J. 3 : 1557-1560, 1961.
- 28) 三好秋馬, 白鳥常男 : シンポジウム, 胃液分泌の生理と病態. 日消誌, 72 : 1164-1185, 1975.
- 29) Brown, J. C. : A gastric inhibitory polypeptide I. The amino acid composition and the tryptic peptides. Can. J. Biochem., 49 : 255-261, 1971.
- 30) Brown, J. C. and Dryburgh, J. R. : A gastric inhibitory polypeptide II. The complete amino acid sequence. Can. J. Biochem., 49 : 867-872, 1971.
- 31) 栗林宣雄 : 一般染色法 (日常的特殊染色を含む). 臨床病理, 23 : 12-26, 1975.
- 32) 東 昇 : 医学生物学用, 電子顕微鏡学. 東京, 文光堂, 1971.
- 33) 渡 伸三 : 正常ならびに人工冬眠時のコウモリ膀胱の超微細構造, 特に小胞内顆粒と結晶体の出現について. 解剖誌, 43 : 152-176, 1968.
- 34) 佐野正博, 戸部隆吉, 泉川文彦, 田中千賀子 : 迷走神経切断のラット胃外分泌・内分泌細胞におよぼす影響について——電顕所見を中心として. 日外会誌, 74 : 1213-1215, 1973.
- 35) 川井啓市 : 胃その形態と機能. 東京, 医学書院, 1975.
- 36) 大林正彦 : ヒトの胃粘膜の微細構造に関する研究. 第1編. 電子顕微鏡による正常ヒトの胃底腺細胞の微細構造. 内科宝函, 17 : 135-157, 1968.
- 37) 三好秋馬, 奥田芳明, 大林正彦, 大川茂敏, 三宅健夫, 森賀本幸, 岩井法彦, 杉本 博 : 人胃壁細胞の機能と微細構造について (特に組織化学的並びに電顕的研究). 内科宝函, 15 : 103-115, 1968.
- 38) Solcia, E., Vassallo, G. and Capella, C. : Studies on the G cells of the pyloric mucosa. The probable site of gastrin secretion. Gut, 10 : 379-388, 1969.
- 39) Solcia, E., Vassallo, G. and Sampietro, R. : Endocrine cells in the antro-pyloric mucosa of the stomach. Z. Zellforsch. 81 : 474-486, 1967.
- 40) Yamaguchi, T., Tobe, T., Hikasa, Y., Sano, M. and Kanato, M. : Electron microscopic studies on the exocrine cells of the endocrine cells of the rat stomachs after restraint. J. Clin. Electron Microscopy, 7 : 337-338, 1974.
- 41) Osaka, M., Sasagawa, T. and Fujita, T. : Emiocytotic granule release in the human antral endocrine cells. Gastro-entero-pancreatic endocrine system. A cell-biological approach, edited by T. Fujita. Tokyo, Igaku

- Shoin LTD, 1973.
- 42) Yamaguchi, T., Tobe, T., Hikasa, Y., Sano, M. and Kanato, M. : Electron microscopic studies on the exocrine cells and the endocrine cells of the rat stomachs after restraint and administration of much doses of gastrin (Tetragastrin). *J. Clin. Electron Microscopy*, **8** : 394-395, 1975.
- 43) 松尾 裕, 関 敦子 : 消化管分泌における消化管ホルモンと自律神経との協働. *日医誌*, **75** : 453-482, 1976.
- 44) 須川暢一, Lucas, C. E., Walt, A. J. : ストレスによる胃粘膜出血の内視鏡像, 病理ならびに治療. *胃と腸*, **6** : 1603-1610, 1971.
- 45) 並木正義, 諸岡忠夫, 河内秀希, 中川健一, 竹森信男 : ストレス潰瘍についての臨床的研究. *精身医*, **12** : 200-208, 1972.
- 46) Skillman, J. J. : Pathogenesis of peptic ulcer : A selective review. *Surgery*, **76** : 515-523, 1974.
- 47) 戸部隆吉 : 消化管ホルモン, 総論. 現代外科学大系, 東京, 中山書店 (1975).
- 48) 戸部隆吉 : 胃液分泌の生理. *外科治療*, **31** : 484-496, 1974.
- 49) 柚木一雄, 守田則一 : 胃・十二指腸潰瘍の発生と Secretin, Gastrin 分泌異常. *日本臨牀*, **32** : 698-704, 1974.
- 50) Ohbayashi, M. : The fine structure of the human gastric mucosa. Part II. The ultrastructural findings of human gastric parietal cells after stimulation with histamine, after suppression with atropine and in atrophic gastritis. *J. Arch. Int. Med.*, **17** : 159-173, 1968.
- 51) Goldman, H. and Rsoff, C. B. : Pathogenesis of acute gastric stress ulcers. *Am. J. Path.*, **52** : 227-243, 1968.
- 52) 関 啓 : 正常者の胃液ペプシンに関する研究—Tetragastrin 法と Histalog 法の比較および刺激前後の主細胞電顕像について. *日消誌*, **71** : 135-150, 1974.
- 53) Rosa, F. : Ultrastructure of the parietal cell of the human gastric mucosa in the resting state and after stimulation with Histalog. *Gastroenterology*, **45** : 354-363, 1963.
- 54) Sedar, A. W. and Friedman, M. H. F. : Correlation of the fine structure of the gastric parietal cell (dog) with functional activity of the stomach. *The Journal of Biophys. Biochem. Cytol.* **11** : 349-363, 1961.
- 55) Rohrer, G. V., Scott, J. R., Joel, W. and Wolf, S. : The fine structure of human gastric parietal cells. *American Journal of Digestive Diseases*, **10** : 13-21, 1965.
- 56) Sedar, A. W. : Fine structure of the Stimulated oxyntic cell. *Fed. Proc.*, **24** : 1360-1367, 1965.
- 57) Helander, H. F. and Hirshowitz, B. I. : Quantitative ultrastructural studies on gastric parietal cells. *Gastroenterology*, **63** : 951-961, 1972.
- 58) 斉藤 裕 : ヒト胃粘膜に関する電子顕微鏡的研究—Histalog 刺激後の壁細胞変化. *日消誌*, **71** : 328-344, 1974.
- 59) 戸部隆吉, 山口孝之 : ストレス潰瘍の発生に及ぼす迷走神経の役割. 実験潰瘍 : 病態モデルとその病因. 231-240, 1976. 日本メデイカルセンター, 東京.
- 60) 三好秋馬, 須山哲次 : 薬物迷切とその限界. *外科治療*, **31** : 497-506, 1974.
- 61) 城所 働 : 胃・十二指腸潰瘍における手術方式の選択. *外科治療*, **31** : 537-545, 1974.
- 62) 伊藤 漸 : GEP 内分泌系の細胞とホルモン(7). 小腸ホルモンによる胃分泌の抑制——胃を中心としたフィードバック機構. *医学のあゆみ*, **85** : 184-195, 1973.
- 63) 山口孝之, 戸部隆吉 : ストレス潰瘍とガストリン潰瘍, 実験潰瘍—病態モデルとその病因—. 34-43, 1976. 日本メデイカルセンター, 東京.
- 64) Sano, M. : Electron microscopic studies on endocrine cells and exocrine cells in gastric mucosa of rats. I. Endocrine cells in gastric mucosa of fasting rats. *Arch. Jap. Chir.*, **45** : 243-264, 1976.
- 65) Sano, M. : Electron microscopic studies on endocrine cells and exocrine cells in gastric mucosa of rats. II. Morphological changes in chief cells and parietal cells after fasting, refeeding, and electric vagal stimulation. *Arch. Jap. Chir.*, **45** : 265-278, 1976.
- 66) Sano, M. : Electron microscopic studies on endocrine cells and exocrine cells in gastric mucosa of rats. III. Effects of vagotomy on exocrine cells and endocrine cells. *Arch. Jap. Chir.*, **45** : 369-389, 1976.